

## 4-HYDROXIPERIDINE DERIVATIVE WITH ANALGETIC ACTIVITY

<b>Patent number:</b>	WO02096875	<b>Also published as:</b>
<b>Publication date:</b>	2002-12-05	EP1391452 (A1)
<b>Inventor:</b>	YAMAMOTO ICHIRO (JP); MATSUURA KAZUYUKI (JP); SUZUKI KAZUHIRO (JP); KATO KAZUO (JP); AKADA YASUSHIGE (JP); MOCHIZUKI HIDENORI (JP); SHIMOI AKIHITO (JP)	US2004176410 (A1)
<b>Applicant:</b>	MOCHIDA PHARM CO LTD (JP); YAMAMOTO ICHIRO (JP); MATSUURA KAZUYUKI (JP); SUZUKI KAZUHIRO (JP); KATO KAZUO (JP); AKADA YASUSHIGE (JP); MOCHIZUKI HIDENORI (JP); SHIMOI AKIHITO (JP)	CA2448509 (A1)
<b>Classification:</b>		<b>Cited documents:</b>
- <b>international:</b>	C07D211/48; C07D401/12; A61K31/445; A61K31/454; A61P29/00	WO0230900
- <b>european:</b>	C07D211/48; C07D401/12	WO0061558
<b>Application number:</b>	WO2002JP04815 20020517	XP001077718
<b>Priority number(s):</b>	JP20010157096 20010525	XP000608931

[Report a data error here](#)

### Abstract of WO02096875

A compound represented by the following formula (I): (I) [wherein A represents oxygen or a group represented by -NR<sub>3</sub>- (R<sub>3</sub> represents hydrogen or lower alkyl); R<sub>1</sub> represents nitro, lower alkoxy carbonyl, carbamoyl optionally substituted by one or two lower alkyls, optionally protected hydroxy, optionally protected carboxyl, lower alkyl substituted by optionally protected hydroxy, or tetrazolyl; and R<sub>2</sub> represents hydrogen, cyano, or (lower alkyl)sulfonyl; provided that when A is -NR<sub>3</sub>- then R<sub>1</sub> is neither optionally protected hydroxy nor lower alkyl substituted by optionally protected hydroxy] or a salt thereof; a process for producing the compound; and a medicinal composition containing the compound as the active ingredient.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年12月5日 (05.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/096875 A1

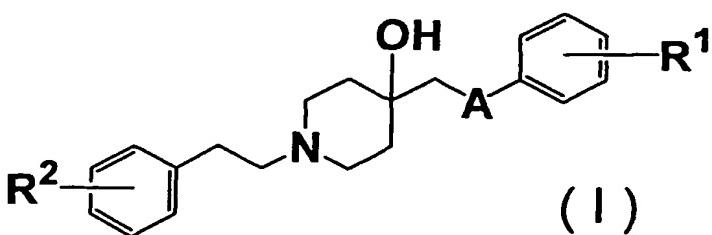
- (51) 国際特許分類7:  
401/12, A61K 31/445, 31/454, A61P 29/00
- (21) 国際出願番号:  
PCT/JP02/04815
- (22) 国際出願日:  
2002年5月17日 (17.05.2002)
- (25) 国際出願の言語:  
日本語
- (26) 国際公開の言語:  
日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-157096 2001年5月25日 (25.05.2001) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 持田製薬株式会社 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目 7番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 山本一郎 (YAMAMOTO,Ichiro) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目 7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 松浦一幸 (MATSUURA,Kazuyuki) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目 7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 鈴木一洋 (SUZUKI,Kazuhiko) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目 7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 加藤和夫 (KATO,Kazuo) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目 7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 赤田 安繁 (AKADA,Yasushige) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目 7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 望月英典
- (74) 代理人: 尊 稔夫, 外 (HANABUSA,Tsuneo et al); 〒101-0062 東京都 千代田区 神田駿河台3丁目2番地 新御茶ノ水アーバントリニティ 尊特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: 4-HYDROXIPIPERIDINE DERIVATIVE WITH ANALGETIC ACTIVITY

(54) 発明の名称: 鎮痛作用を有する4-ヒドロキシピペリジン誘導体



hydrogen, cyano, or (lower alkyl)sulfonyl; provided that when A is -NR<sup>3</sup>- then R<sup>1</sup> is neither optionally protected hydroxy nor lower alkyl substituted by optionally protected hydroxy] or a salt thereof; a process for producing the compound; and a medicinal composition containing the compound as the active ingredient.

(57) Abstract: A compound represented by the following formula (I): (I) [wherein A represents oxygen or a group represented by -NR<sup>3</sup>- (R<sup>3</sup> represents hydrogen or lower alkyl); R<sup>1</sup> represents nitro, lower alkoxy carbonyl, carbamoyl optionally substituted by one or two lower alkyls, optionally protected hydroxy, optionally protected carboxyl, lower alkyl substituted by optionally protected hydroxy, or tetrazolyl; and R<sup>2</sup> represents

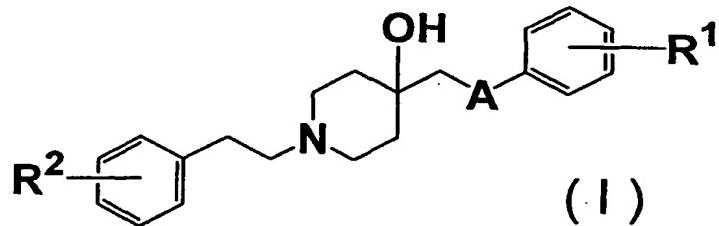
WO 02/096875 A1

[統葉有]



(57) 要約:

下記式 (I)



(式中、Aは、酸素原子または基： $-NR^3-$ （ $R^3$ は水素原子もしくは低級アルキル基を表す）を表し、 $R^1$ は、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシリル基、保護されていてもよい水酸基で置換された低級アルキル基またはテトラゾリル基を表し、 $R^2$ は、水素原子、シアノ基または低級アルキルスルホニル基を表す。但し、Aが基： $-NR^3-$ である時には、 $R^1$ は保護されていてもよい水酸基または保護されていてもよい水酸基で置換された低級アルキル基である場合を除く。）で表される化合物、またはその塩、および該化合物の製造方法、並びに該化合物を有効成分とする医薬組成物。

## 明細書

## 鎮痛作用を有する4-ヒドロキシピペリジン誘導体

## 技術分野

本発明は、新規な4-ヒドロキシピペリジン誘導体、その製造方法、および該誘導体の少なくともひとつを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物、特に経口投与可能な鎮痛剤、とりわけニューロパシー性疼痛治療剤に関する。

## 背景技術

「痛みは、組織の実質的あるいは潜在的な傷害に基づいて起こる不快な感覺的・情動的体験、また、このような表現を使って述べられる感覺・情動体験も含まれる」と、定義されている。痛みは、侵害受容性疼痛、ニューロパシー性疼痛、心因性疼痛に分類される。

侵害受容性疼痛は、機械刺激、温度刺激、化学的刺激によって引き起こされる生理的な痛みであり、危険から身を守るために不快な感覺体験に基づいた生体センサーとしての役割を果たしている。

ニューロパシー性疼痛は、末梢から中枢への神経伝達系のどこかの部分の一次的損傷によって惹起されるか、機能異常によって引き起こされる痛みである（図説最新麻酔科学シリーズ4、痛みの臨床 第1章、檀健二郎、1998年、メディカルビュー社）。

ニューロパシー性疼痛を引き起こす原因となる神経の傷害は、代表的には、末梢神経、神経叢または神経周囲軟組織への外傷または傷害等であるが、中枢性の体性感覚経路（脊髄、脳幹、視床または皮質レベルでの上行体性感覚経路など）への傷害によっても起こる。例えば、神経変性疾患、骨変性疾患、代謝異常疾患、癌、感染、炎症、外科的手術後、外傷、放射線治療、抗癌剤による治療等いずれによっても発生し得る。しかし、その病態生理学、あるいは、特に発症の分子的メカニズムが完全に明らかにされているわけではない。

ニューロパシー性疼痛を特徴づける皮膚の反応異常として、例えばアロディニアが知られている。アロディニアとは正常なヒトでは痛みと感じない刺激で痛み

を感じる状態である。アロディニアでは触刺激により痛みが引き起こされる、すなわち、感覚反応の質的な転換であり、また、その閾値自体が低下している。このような二点がアロディニアの基本的な特性と考えられている。ニューロパシー性疼痛の代表である帯状疱疹後神経痛では、87%の患者にアロディニアが確認されている。そして、帯状疱疹後神経痛の痛みの強さは、アロディニアの度合に比例しているとされている。患者の自由を著しく縛る症状としてアロディニアが帯状疱疹後神経痛の治療対象として注目されている。

ニューロパシー性疼痛において、慢性的な疼痛症状を訴え、疼痛そのものが日常生活に支障をきたしているような患者に対して鎮痛療法を行うことは、直接、生活（生命）の質（Quality of Life）を改善することにつながる。しかし、ニューロパシー性疼痛にはモルヒネを代表とする中枢性鎮痛薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬やステロイドは無効であるとされており、実際の薬物療法では、アミトリプチリンなどの抗うつ薬の処方や、ナトリウムチャネル遮断薬であるところの、カルバマゼピン、フェニトインなどの抗癲癇薬、メキシレチンなどの抗不整脈薬が転用、処方されている。ところが、これらの薬物には、副作用として、アミトリプチリンには口渴、眠気、鎮静、便秘、排尿困難などが、カルバマゼピン、フェニトインにはふらつき、発疹、消化器症状、心毒性などが、メキシレチンにはめまいや消化器症状などが知られている。特異的なニューロパシー性疼痛治療薬ではないこれらの薬物は、薬効と副作用の乖離が悪く、治療の満足度は低い。従って、経口投与でより高い活性を示し、副作用の少ないニューロパシー性疼痛治療剤が求められている。

4-ヒドロキシピペリジン誘導体としては、ウエジ（Huegi）らが論文（ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）26巻、42頁、1983年）に、鎮痛活性を有する化合物を報告しているが、これらの化合物はオピエート受容体に親和性を持つモルヒネ様の中枢性鎮痛薬であり、本発明化合物とは構造が異なる。また、国際公開WO 00/61557号公報に抗不整脈作用を有する4-ヒドロキシピペリジン誘導体、及び国際公開WO 00/61558号公報にニューロパシー性疼痛治療剤として有用な4-ヒドロキシピペリジン誘導体が、ナトリウムチャネルに作用し、一過性のナト

リウム電流に比して選択的に持続性ナトリウム電流を抑制する物質として開示されているが、本発明化合物とは構造が異なっている。

4-(フェノキシメチル)ピペリジン-4-オール誘導体については、特開昭60-163861号公報に、抗抑うつ、抗不整脈あるいは血圧降下作用を有するアリールオキシメチルピペリジノール誘導体として開示があるが、本発明化合物とは構造が異なっており、鎮痛作用についての開示はない。また、国際公開WO93/02052号公報に、抗虚血剤としての2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-1-アルカノール誘導体が開示されているが、本発明化合物とは基本的な構造が異なっており、鎮痛作用についての開示がない。

医薬品開発においては、目的とする薬理活性のみでなく、長期にわたる安全性が要求される。さらに吸収、分布、代謝、排泄等の各種の面で厳しいクライテリアを満たすことが要求される。例えば、薬物相互作用、脱感受性ないし耐性、経口投与時の消化管吸収、小腸内への移行速度、吸収速度と初回通過効果、臓器バリアー、蛋白結合、薬物代謝酵素の誘導、排泄経路や体内クリアランス、適用方法（適用部位、方法、目的）等において種々の検討課題が要求され、これらを満たすものはなかなか見出されない。安全域がより広く、薬物動態学的特性により優れた薬剤が望まれている。

ニューロパシー性疼痛治療剤についてもこれら医薬品開発上の総合的課題は常にある。そして、ニューロパシー性疼痛治療剤については、加えて、先述した現在ニューロパシー性疼痛の治療に転用されている従来のナトリウムチャネル遮断薬より、前出のような副作用の少ない、且つ有用性の高いニューロパシー性疼痛治療剤が求められているのである。

本発明の課題は、経口投与が可能であり、安全性が高く、有効性や薬物動態学的特性に優れた鎮痛剤、とりわけニューロパシー性疼痛治療剤に有用な新規化合物を提供することである。

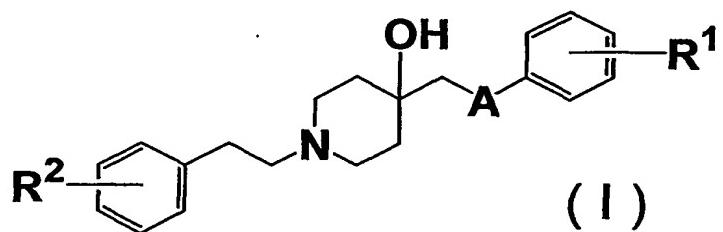
#### 発明の開示

本発明者らは、上記の課題を解決すべく、安全性が高く、より優れた鎮痛作用や薬物動態学的特性を有する化合物を得るべく、鋭意研究を重ねてきた結果、式(I)で表される、特定の置換基を有するアリール基が結合したヘテロ原子で置

換されたメチル基を4位に有する4-ヒドロキシピペリジン誘導体及びその塩が、優れた鎮痛作用を有すること、特に当該物質が傷害部位選択的なニューロパシー性疼痛の治療に有用であることを見出して本発明を完成させた。

具体的には、式(I)の化合物が、①ホルマリンテストにおいて、優れた疼痛反応抑制作用を有すること、②坐骨神経絞扼モデルにおいて傷害側で低下した触刺激に対する反応閾値を選択的に上昇させること（選択的な抗アロディニア作用）、さらに③副作用が少なく安全性が高いこと、④薬物動態学的特性に優れていること等の特徴を1つ以上有することを見出した。尚、式(I)の化合物は、とりわけ経口投与においてもニューロパシー性疼痛に対して優れた鎮痛作用を発揮する。

本発明の第1の態様は、下記式(I)



(式中、Aは、酸素原子または基：—NR<sup>3</sup>—（R<sup>3</sup>は水素原子もしくは低級アルキル基を表す）を表し、R<sup>1</sup>はニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよい水酸基で置換された低級アルキル基またはテトラゾリル基を表し、R<sup>2</sup>は、水素原子、シアノ基または低級アルキルスルホニル基を表す。但し、Aが基：—NR<sup>3</sup>—である時には、R<sup>1</sup>は保護されていてもよい水酸基または保護されていてもよい水酸基で置換された低級アルキル基である場合を除く。）で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩である。

上記式(I)で表される化合物において好ましい置換基、またはそれらの組み合わせを以下に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

R<sup>1</sup>は、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノーも

しくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシル基、またはテトラゾリル基であることが好ましく、カルボキシル基であることがより好ましい。

$R^1$ の置換位置は、Aが結合している炭素原子に対してオルト位、メタ位、パラ位が挙げられ、パラ位（4位）であることが好ましい。

$R^1$ としては、Aのパラ位に結合したカルボキシル基であることがより好ましい。

$R^2$ は、シアノ基であることが好ましい。

$R^2$ の置換位置は、フェネチル基のエチルが結合した炭素原子に対してオルト位、メタ位、パラ位が挙げられ、パラ位であることが好ましい。

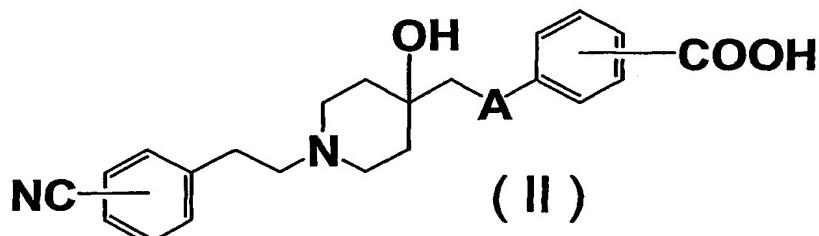
$R^2$ としては、パラ位に結合したシアノ基であることがより好ましい。

Aは、基： $-NR^3-$ であることが好ましい。

$R^3$ は、低級アルキル基であることが好ましく、メチル基またはエチル基であることがより好ましい。

本発明化合物は式（I）で表されるが、さらに好ましい置換基の組み合わせをもつものの具体例は、以下の通りである。

式（I）において、 $R^1$ がカルボキシル基であり、 $R^2$ がシアノ基である化合物またはその塩である。この場合の式（I）は、下記式（II）としても表される。



(式中、Aは前記と同一の意味を表す。)

本発明の第2の態様は、式（I）または式（II）で表される化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物である。

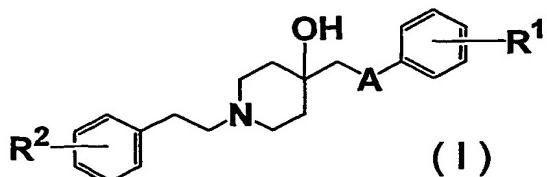
本発明の第3の態様は、式（I）または式（II）で表される化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする鎮痛剤であ

る。また、経口投与可能な鎮痛剤である。より好ましくは、ニューロパシー性疼痛治療剤であり、経口投与可能なニューロパシー性疼痛治療剤である。

本発明の第4の態様は、式(I)または式(II)で表される化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする抗アロディニア剤である。

また、本発明の第3、第4の態様の別の態様によれば、鎮痛剤、または経口投与可能な鎮痛剤、より好ましくは、ニューロパシー性疼痛治療剤、または経口投与可能なニューロパシー性疼痛治療剤の製造のための式(I)または式(II)で表される化合物または製薬学的に許容されるその塩の少なくとも一つを含有する物質の使用；上記抗アロディニア剤の製造のための式(I)または式(II)で表される化合物または製薬学的に許容されるその塩の少なくとも一つを含有する物質の使用；並びに疼痛、より好ましくはニューロパシー性疼痛の予防・治療方法であって、式(I)または式(II)で表される化合物または製薬学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質をヒトを含む哺乳動物に対して投与、より好ましくは経口投与する工程を含む方法；アロディニアの予防・治療方法であって、式(I)または式(II)で表される化合物または製薬学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質をヒトを含む哺乳動物に対して投与、より好ましくは経口投与する工程を含む方法等が提供される。

本発明の第5の態様は、下記式(I)



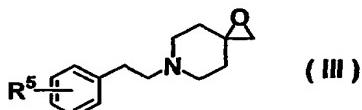
(式中、A、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同一の意味を表す。)で表される化合物またはその塩の製造方法であって、以下の(a)法、(b)法、(c)法、(d)法、(e)法または(f)法の工程を用いる方法である。

(a) 法

下記式 (XIV)



(式中、R<sup>4</sup>はニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシリル基、保護されていてもよい水酸基で置換された低級アルキル基、テトラゾリル基、シアノ基、またはホルミル基を表し、Zは水酸基または低級アルキル基もしくは低級アルカノイル基で置換されていてもよいアミノ基を表す。) で表される化合物を、下記式 (III)



(式中、R<sup>5</sup>は水素原子、シアノ基、低級アルキルスルホニル基またはハロゲン原子を表す。) で表される化合物に付加させた後、Zが低級アルカノイル基で置換されたアミノ基の場合は還元反応により低級アルカノイル基を低級アルキル基とした後、必要に応じてR<sup>4</sup>をR<sup>1</sup>に変換し、R<sup>5</sup>をR<sup>2</sup>に変換する工程。

(b) 法

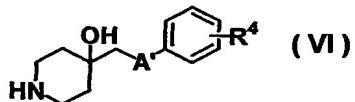
下記式 (XIV)



(式中、R<sup>4</sup>およびZは前記と同一の意味を表す。) で表される化合物を下記式 (IV)



(式中、Pはアミノ基に用いられる保護基を表す。) で表される化合物に付加させ、Zが低級アルカノイル基で置換されたアミノ基の場合は必要に応じて還元反応により低級アルカノイル基を低級アルキル基とした後、脱保護反応を行うことにより得られる下記式 (VI)



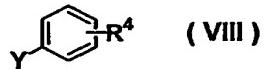
(式中、 $R^4$ は前記と同一の意味を表し、 $A'$ は酸素原子または基： $-NR^6-$   
( $R^6$ は水素原子、低級アルキル基もしくは低級アルカノイル基を表す)を表す)で表される化合物に、下記式(VII)



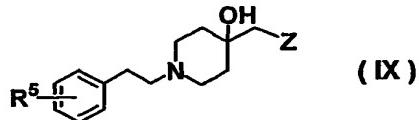
(式中、Xはハロゲン化メチル基、メタンスルホニルオキシメチル基、p-トルエンスルホニルオキシメチル基等のアリールスルホニルオキシメチル基、ホルミル基またはカルボキシル基を表し、 $R^5$ は前記と同一の意味を表す。)で表される化合物を、Xがハロゲン化メチル基、メタンスルホニルオキシメチル基またはアリールスルホニルオキシメチル基を表す場合には塩基存在下もしくは非存在下で反応させるか、Xがホルミル基を表す場合には酸触媒存在下もしくは非存在下還元条件下で反応させるか、またはXがカルボキシル基を表す場合には縮合剤を用いて反応させた後還元反応を行い、得られる化合物を必要に応じて $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ をそれぞれ $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ に変換する工程。

### (c) 法

下記式(VIII)



(式中、 $R^4$ は前記と同一の意味を表し、YはF等のハロゲン原子を表す。)で表される化合物を、下記式(IX)



(式中、 $R^5$ およびZは前記と同一の意味を表す。)で表される化合物に反応させた後、Zが低級アルカノイル基で置換されたアミノ基の場合は還元反応により低級アルカノイル基を低級アルキル基とした後、必要に応じて $R^4$ を $R^1$ に変換し、

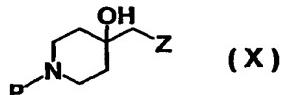
$R^5$ を $R^2$ に変換する工程。

(d) 法

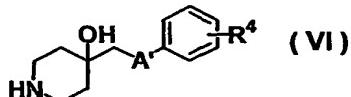
下記式 (VIII)



(式中、 $R^4$ およびYは前記と同一の意味を表す。) で表される化合物を、下記式 (X)



(式中、PおよびZは前記と同一の意味を表す。) で表される化合物に反応させた後、脱保護反応を行うことにより得られる下記式 (VI)



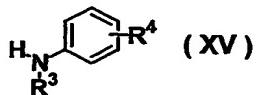
(式中、 $R^4$ およびA'は前記と同一の意味を表す) で表される化合物に、下記式 (VII)



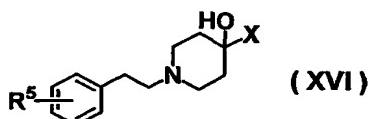
(式中、X及び $R^5$ は前記と同一の意味を表す。) で表される化合物を、Xがハロゲン化メチル基、メタンスルホニルオキシメチル基またはアリールスルホニルオキシメチル基を表す場合には塩基存在下もしくは非存在下で反応させるか、Xがホルミル基を表す場合には酸触媒存在下もしくは非存在下還元条件下で反応させるか、またはXがカルボキシル基を表す場合には縮合剤を用いて反応させた後還元反応を行い、 $R^6$ が低級アルカノイル基の場合は還元反応により低級アルキル基とした後、得られる化合物を必要に応じて $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ をそれぞれ $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ に変換する工程。

(e) 法

下記式 (XV)



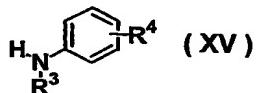
(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同一の意味を表す。)で表される化合物を、下記式(XVI)



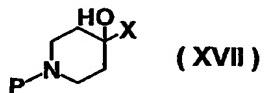
(式中、R<sup>5</sup>およびXは前記と同一の意味を表す。)で表される化合物に反応させた後、必要に応じてR<sup>4</sup>をR<sup>1</sup>に変換し、R<sup>5</sup>をR<sup>2</sup>に変換する工程。

#### (f) 法

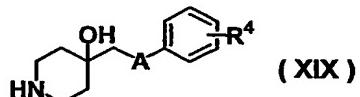
下記式(XV)



(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同一の意味を表す。)で表される化合物を、下記式(XVII)



(式中、PおよびXは前記と同一の意味を表す。)で表される化合物に反応させた後、脱保護反応を行うことにより得られる下記式(XIX)



(式中、R<sup>4</sup>およびAは前記と同一の意味を表す)で表される化合物に、下記式(VII)

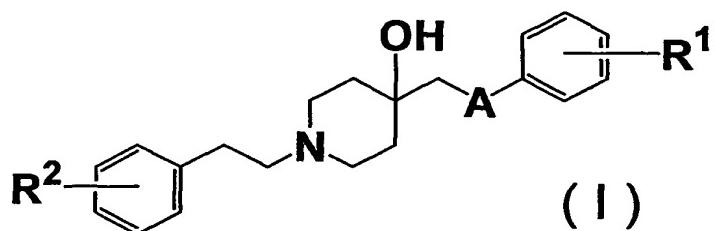


(式中、XおよびR<sup>5</sup>は前記と同一の意味を表す。)で表される化合物を、Xがハロゲン化メチル基、メタンスルホニルオキシメチル基またはアリールスルホニ

ルオキシメチル基を表す場合には塩基存在下もしくは非存在下で反応させるか、Xがホルミル基を表す場合には酸触媒存在下もしくは非存在下還元条件下で反応させるか、またはXがカルボキシル基を表す場合には縮合剤を用いて反応させた後還元反応を行い、必要に応じてR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>をそれぞれR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>に変換する工程。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。本発明化合物は、下記式(I)で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩である。



(式中、Aは、酸素原子または基：—NR<sup>3</sup>—（R<sup>3</sup>は水素原子もしくは低級アルキル基を表す）を表し、R<sup>1</sup>はニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよい水酸基で置換された低級アルキル基またはテトラゾリル基を表し、R<sup>2</sup>は、水素原子、シアノ基または低級アルキルスルホニル基を表す。但し、Aが基：—NR<sup>3</sup>—である時には、R<sup>1</sup>は保護されていてもよい水酸基または保護されていてもよい水酸基で置換された低級アルキル基である場合を除く。）。

本発明の各式中の基の定義において、

「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1ないし4個のいづれかを有する直鎖、分枝状、または環状の炭素鎖を意味し、「C1—4」とも表記され、好ましくはC1—2であり、より好ましくはC1である。従って、「低級アルキル基」としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec—ブチル基、tert—ブチル基、シクロブチ

ル基等が挙げられる。好ましくは、メチル基またはエチル基であり、より好ましくはメチル基である。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、アルコキシ基の炭素数が1ないし4個のいずれかを有するC1—4アルコキシカルボニル基を意味し、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、シクロプロピルオキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec—ブトキシカルボニル基、tert—ブトキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくはC1—2アルコキシカルボニル基（メトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基）であり、より好ましくはC1アルコキシカルボニル基（メトキシカルボニル基）である。

「低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基」とは、カルバモイル基の窒素原子上の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換されていてもよいカルバモイル基を意味する。具体的には、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、イソブチルカルバモイル基、sec—ブチルカルバモイル基、tert—ブチルカルバモイル基、シクロブチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基、ジシクロプロピルカルバモイル基、ジブチルカルバモイル基、ジイソブチルカルバモイル基、ジsec—ブチルカルバモイル基、ジtert—ブチルカルバモイル基、ジシクロブチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、エチルプロピルカルバモイル基、ブチルメチルカルバモイル基、ブチルエチルカルバモイル基、ブチルプロピルカルバモイル基等が挙げられる。好ましくはカルバモイル基、C1—2アルキル基でモノーもしくはジー置換されたカルバモイル基（例：メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基）であり、より好ましくはカルバモイル基、C1—2アルキル基でジー置換されたカルバモイル基（例：ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基）である。

本明細書中の「保護されていてもよい水酸基」の保護基としては、メチル基・*tert*-ブチル基・ベンジル基・トリチル基・メトキシメチル基等のアルキル系保護基、トリメチルシリル基・*tert*-ブチルジメチルシリル基等のシリル系保護基、ホルミル基・アセチル基・ベンゾイル基等のアシル系保護基、メトキカルボニル基・ベンジルオキシカルボニル基等のカルボネート系保護基が挙げられる。

本明細書中の「保護されていてもよいカルボキシリル基」の保護基としては、メチル基・エチル基・*tert*-ブチル基・ベンジル基・ジフェニルメチル基・トリチル基等のアルキルエステル系保護基、トリメチルシリル基・*tert*-ブチルジメチルシリル基等のシリルエステル系保護基等が挙げられる。

「保護されていてもよい水酸基で置換された低級アルキル基」としては、前記低級アルキル基に水酸基が置換した場合を包含する。具体的には、「保護されていてもよい水酸基で置換されたC1-4アルキル基」として、例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシ-1-メチルプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシシクロプロピル基、1-ヒドロキシシクロプロピルメチル基等が挙げられる。好ましくは、水酸基で置換されたC1-2アルキル基（例：ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基）であり、より好ましくは水酸基で置換されたC1アルキル基（例：ヒドロキシメチル基）である。

「低級アルキルスルホニル基」とは、基： $-SO_2-$ （C1-4アルキル基）であり、「C1-4アルキルスルホニル基」とも表す。例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基等が挙げられる。好ましくはC1-2アルキルスルホニル基（例：メチルスルホニル基、エチルスルホニル基）であり、より好ましくはC1アルキルスルホニル基（メチルスルホニル基）である。

「低級アルカノイル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等が挙げられる。

本発明化合物中の置換基の定義において好ましいものの態様は以下の通りである。

$R^1$ は、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシル基、またはテトラゾリル基であることが好ましく、ニトロ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、カルボキシル基、またはテトラゾリル基であることがより好ましく、カルボキシル基であることが更に好ましい。

$R^1$ の置換位置は、Aが結合している炭素原子に対してオルト位、メタ位、パラ位が挙げられ、パラ位（4位）であることが好ましい。

$R^1$ はとしては、Aのパラ位に結合したカルボキシル基であることがより好ましい。

$R^2$ は、シアノ基、または低級アルキルスルホニル基であることが好ましく、シアノ基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基またはブチルスルホニル基であることがより好ましく、シアノ基であることが更に好ましい。

$R^2$ の置換位置は、フェネチル基のエチルが結合した炭素原子に対してオルト位、メタ位、パラ位が挙げられ、パラ位であることが好ましい。

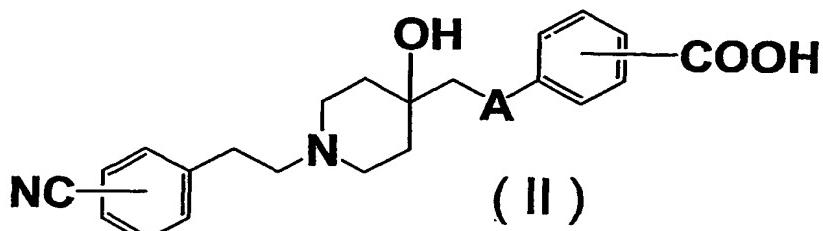
$R^2$ としては、パラ位に結合したシアノ基であることがより好ましい。

Aは、基： $-NR^3-$ であることが好ましい。

$R^3$ は、低級アルキル基であることが好ましく、メチル基またはエチル基であることがより好ましい。

本発明化合物は式（I）で表されるが、さらに好ましい置換基の組み合わせをもつものの具体例は、以下の通りである。

式（I）において、 $R^1$ がカルボキシル基であり、 $R^2$ がシアノ基である化合物またはその塩である。この場合の式（I）は、下記式（II）としても表される。



(式中、Aは前記と同一の意味を表す。)

また、本発明化合物の好ましい例として以下のものが含まれる。

- 1 - [2 - (4 - シアノフェニル) エチル] - 4 - (4 - ニトロフェノキシメチル) ピペリジン - 4 - オール;
- 1 - [2 - (4 - シアノフェニル) エチル] - 4 - (4 - ヒドロキシフェノキシメチル) ピペリジン - 4 - オール;
- 4 - (4 - カルバモイルフェノキシメチル) - 1 - [2 - (4 - シアノフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - オール;
- 4 - {1 - [2 - (4 - シアノフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イルメトキシ} 安息香酸メチル;
- 4 - {1 - [2 - (4 - シアノフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イルメトキシ} 安息香酸;
- 1 - [2 - (4 - シアノフェニル) エチル] - 4 - (4 - ヒドロキシメチルフェノキシメチル) ピペリジン - 4 - オール;
- 4 - ({1 - [2 - (4 - シアノフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸メチル;
- 4 - ({1 - [2 - (4 - シアノフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸;
- 4 - ({1 - [2 - (3 - シアノフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸;
- 4 - ({1 - [2 - (2 - シアノフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸;

- 3- ( {1- [2- (4-シアノフェニル) エチル] -4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸；
- 2- ( {1- [2- (4-シアノフェニル) エチル] -4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸；
- 4- [2- (4-ヒドロキシ-4- { [メチル(4-ニトロフェニル)アミノ] メチル} ピペリジン-1-イル) エチル] ベンゾニトリル；
- 4- {2- [4-ヒドロキシ-4- ( {メチル[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]アミノ} メチル) ピペリジン-1-イル] エチル} ベンゾニトリル；
- 4- ( {1- [2- (4-シアノフェニル) エチル] -4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} アミノ) 安息香酸；
- 4- ( {4-ヒドロキシ-1- [2- (4-メタンスルホニルフェニル) エチル] ピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸；
- 4- [ (4-ヒドロキシ-1-フェネチルピペリジン-4-イルメチル) メチルアミノ] 安息香酸。

これらの化合物は、後述する塩を形成しうる。

本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硫酸、硝酸、りん酸等の鉱酸類；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、エナント酸、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、乳酸、ソルビン酸、マンデル酸等の脂肪族モノカルボン酸、安息香酸、サリチル酸等の芳香族モノカルボン酸、しゅう酸、マロン酸、こはく酸、フマル酸、マレイン酸、りんご酸、酒石酸等の脂肪族ジカルボン酸、くえん酸等の脂肪族トリカルボン酸などの有機カルボン酸類；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の脂肪族スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸などの有機スルホン酸類；アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類等との酸付加塩、及びナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等のアルカリ金属もしくはアル

カリ土類金属等の金属との塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、ピリジン、リシン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基との塩や、アンモニウム塩等が挙げられる。

これらの塩は常法、例えば、当量の本発明化合物と所望の酸あるいは塩基等を含む溶液を混合し、所望の塩をろ取するか溶媒を留去して集めることにより得ることができる。また、本発明化合物またはその塩は、水、エタノール、グリセロールなどの溶媒と溶媒和物を形成しうる。

また、本発明化合物の塩には、モノ塩およびジ塩が含まれる。或いは本発明化合物は側鎖の置換基によっては、酸付加塩と塩基の塩の両方を同時に形成しうる。

更に本発明は、化合物（I）の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。なお、当然ながら本発明は、後述実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、式（I）で示される化合物または製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

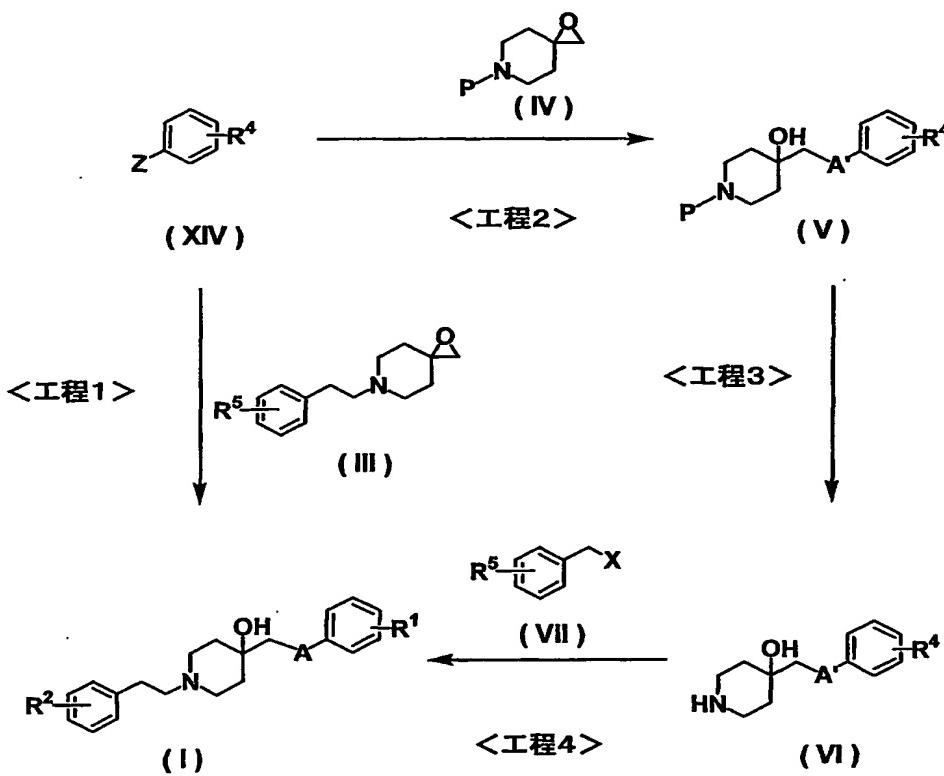
次に、本発明の化合物の製造方法を示し、各反応工程について説明する。以下の＜製造法1＞、＜製造法2＞および＜製造法3＞において反応式および説明中の式（I）、式（V）、式（VI）、式（VIII）、式（XIX）で表される化合物中のA、A'、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、P、X、YおよびZの定義は、特に断らない限り、前記と同一である。

本発明化合物である式（I）で表される化合物またはその塩は、文献公知または市販の化合物から容易に製造することが可能である式（XIV）（式中R<sup>4</sup>およびZは前記と同一の意味を表す）、式（III）、式（IV）（式中Pは前記と同一の意味を表す）、式（VII）（式中Xは前記と同一の意味を表す）、式（VIII）（式中、R<sup>4</sup>及びYは前記と同一の意味を表す。）、式（IX）、式（X）（式中Pは前記と同一の意味を表す）、式（XV）、式（XVI）、式（XVII）で表される化合物から以下に述べる＜製造法1＞、＜製造法2＞および＜製造法3＞の各製造法またはこれらに準じて製造することができる。なお、式中A、A'、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、P、X、YおよびZの定義は、特に断らない限り、前記と同一である。各製造法において、原料、中間体、生成物は、必要に応じて塩として扱うこともできる。

以下、各製造法を詳細に説明する。

<製造法 1>

式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (XIV) で表される化合物および式 (III) で表される化合物あるいは式 (IV) で表される化合物から<反応式 1>の各製造工程に従い製造することができる。



反応式1

<工程1> 式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (XIV) で表される化合物および式 (III) で表される化合物から製造することができる。式 (XIV) で表される化合物および式 (III) で表される化合物を過塩素酸リチウム・トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (III) 等のルイス酸を含む酸触媒あるいは塩基触媒存在下または非存在下、18-クラウン-6等のクラウ

シェーテル存在下または非存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン・ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、アセトニトリル等の反応に関与しない溶媒中または溶媒を用いずに、0°Cから反応混合物が還流する温度で反応させた後、Zが低級アルカノイル基で置換されたアミノ基の場合は還元反応により低級アルカノイル基を低級アルキル基とした後、必要に応じてR<sup>4</sup>をR<sup>1</sup>に変換し、R<sup>5</sup>をR<sup>2</sup>に変換することにより製造することができる。また、式(XIV)で表される化合物および式(III)で表される化合物をガリー・エイチ・ポスナー(Gary H. Posner)らのジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイティー(Journal of the American Chemical Society)99巻、8208-8214頁、1977年に記載の方法に準じ、中性アルミナ存在下ジエチルエーテル中室温で反応させ反応させた後、Zが低級アルカノイル基で置換されたアミノ基の場合は還元反応により低級アルカノイル基を低級アルキル基とした後、必要に応じてR<sup>4</sup>をR<sup>1</sup>に変換し、R<sup>5</sup>をR<sup>2</sup>に変換することにより製造することができる。また、式(XIV)で表される化合物および式(III)で表される化合物またはその塩を、β-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン類の存在下または非存在下にメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒または水等の反応に関与しない溶媒で反応させた後、Zが低級アルカノイル基で置換されたアミノ基の場合は還元反応により低級アルカノイル基を低級アルキル基とした後、必要に応じてR<sup>4</sup>をR<sup>1</sup>に変換し、R<sup>5</sup>をR<sup>2</sup>に変換することにより製造することもできる。

式(I)で表される化合物またはその塩は、以下に示す<工程2>、<工程3>、<工程4>に従って製造することもできる。

<工程2> 式(V) (式中、R<sup>4</sup>およびPは前記と同一の意味を表す)で表される化合物は、式(XIV)で表される化合物および式(IV)で表される化合物から、<工程1>の方法に従って製造することができる。保護基Pとしては、ジョン・ウイリー・アンド・サンズ(John Wiley and Sons)出版のティー・ダブリュ・グリーン(T. W. Greene)およびピー・ジ

一・エム・ウツ (P. G. M. Wuts) 編、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第3版、1999年の総説に記載の適当な保護基、例えばベンジル基・トリチル基・メトキシメチル基等のアルキル系保護基、*tert*-ブロキシカルボニル基・ベンジルオキシカルボニル基等のカルバメート系保護基などが挙げられる。

<工程3> 式 (VI) (式中、R<sup>4</sup>は前記と同一の意味を表す) で表される化合物は、式 (V) で表される化合物のピペリジンの1位を脱保護することにより、製造することができる。

式 (V) で表される化合物のピペリジンの1位の脱保護は、前記のプロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第3版、1999年の総説に記載の方法に準じて行うことができる。例えば、式中の保護基Pがベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基等の場合、パラジウム-炭素・酸化白金等を触媒として、メタノール・エタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチル、酢酸、水等の溶媒中、水素雰囲気下あるいはギ酸アンモニウムの存在下、0℃から反応混合物が還流する温度で脱保護を行うことにより、式 (VI) で表される化合物を製造することができる。また、保護基Pが*tert*-ブロキシカルボニル基等の場合は、アニソールの存在下または非存在下、トリフルオロ酢酸、塩酸等の酸を用い、0℃から反応混合物が還流する温度で脱保護を行うことにより、式 (VI) で表される化合物を製造することができる。

<工程4> 式 (VI) で表される化合物と式 (VII) で表される化合物との反応は、Xの種類により以下の方法で行うことができる。得られた化合物を必要に応じてR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>をそれぞれR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>に変換することにより式 (I) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

(A法)

Xがハロゲン化メチル基、メタンスルホニルオキシメチル基またはp-トルエンスルホニルオキシメチル基等のアリールスルホニルオキシメチル基を表す場合には、式 (VI) で表される化合物と式 (VII) で表される化合物を、トリエチル

アミン・ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下あるいは非存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン・ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0°Cから反応混合物が還流する温度で反応させた後、得られた化合物を必要に応じてR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>をそれぞれR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>に変換することにより、式(I)で表される化合物を製造することができる。Xがハロゲン化メチル基の場合、触媒としてよう化ナトリウム等を用いることもできる。

#### (B法)

Xがホルミル基を表す場合には、式(VI)で表される化合物と式(VII)で表される化合物を、トルエン・ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、メタノール・エタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒中、酢酸、塩酸等の酸触媒の存在下あるいは非存在下、適当な還元剤を用いて反応させた後、得られた化合物を必要に応じてR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>をそれぞれR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>に変換することにより、式(I)で表される化合物を製造することができる。一般的にイミノ基をアミノ基に還元可能な還元剤は全て使用することができるが、中でも好ましくはトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、シアノ水素化ほう素ナトリウム等の還元剤が好ましく、-78°Cから室温で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には3時間から12時間で反応を行うことができる。

#### (C法)

Xがカルボキシル基を表す場合には、式(VI)で表される化合物と式(VII)で表される化合物を、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(水溶性カルボジイミド塩酸塩、WSC・HC1)・ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)等の縮合剤を用い、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン・ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミ

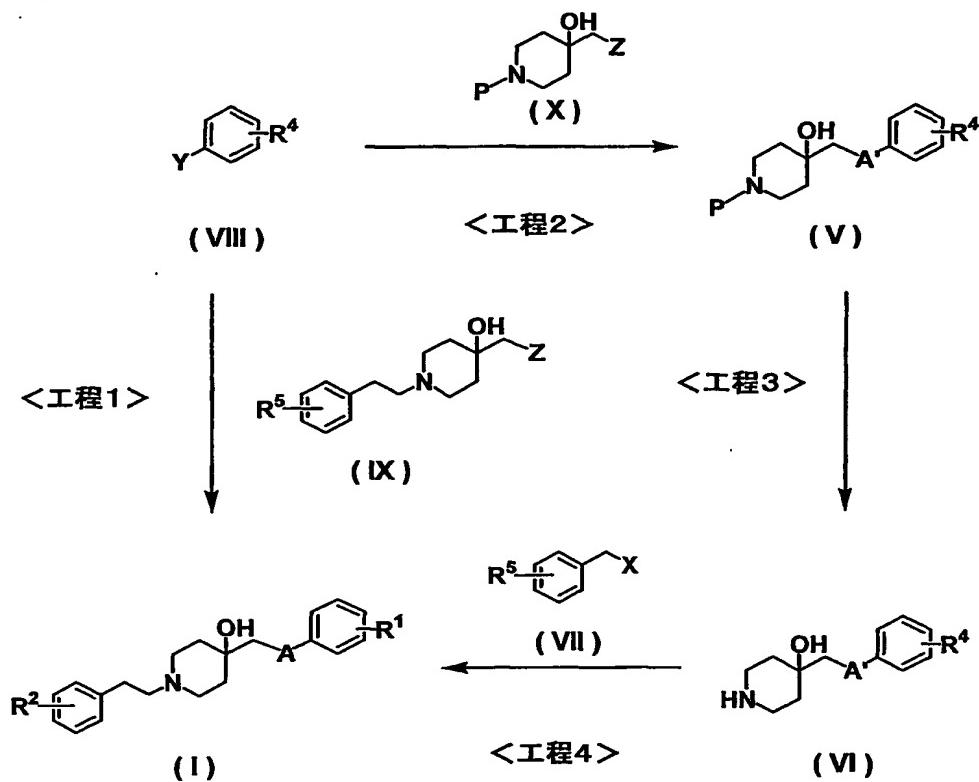
ド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることによりアミド体を合成し、生成したアミド結合を水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、ボラン-硫化メチル錯塩・ボラン-テトラヒドロフラン錯塩を代表とするボラン錯塩等の還元剤を用い、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン・ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させた後、得られた化合物を必要に応じてR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>をそれぞれR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>に変換することにより、式(I)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

式(VI)で表される化合物と式(VII)で表される化合物の反応は、オキシ塩化リン等の脱水剤等を用い、ピリジン・トリエチルアミン等の塩基存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン・ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、-20℃から反応混合物が還流する温度で行うこともできる。

また、式(VI)で表される化合物と式(VII)で表される化合物との反応は式(VII)で表される化合物を塩化チオニル等を用いて酸クロリドとした後、トリエチルアミン・ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン・ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒等の溶媒中、あるいはピリジン・トリエチルアミン等の塩基性溶媒中、-20℃から反応混合物が還流する温度で行うことも可能である。

#### <製造法2>

式(I)で表される化合物またはその塩は、式(VIII)で表される化合物および式(IX)で表される化合物あるいは式(X)で表される化合物から<反応式2>の各製造工程に従い製造することができる。



### 反応式2

<工程1> 式(I)で表される化合物またはその塩は、式(VIII)で表される化合物および式(IX)で表される化合物を、塩基触媒存在下または非存在下に、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン・ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中または溶媒を用いずに、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させた後、必要に応じてR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>をそれぞれR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>に変換することにより製造することができる。

式(I)で表される化合物またはその塩は、以下に示す<工程2>、<工程3>、<工程4>に従って製造することもできる。

<工程2> 式(V)で表される化合物は、式(VIII)で表される化合物および式(X)で表される化合物を、塩基触媒存在下または非存在下、塩化メチレ

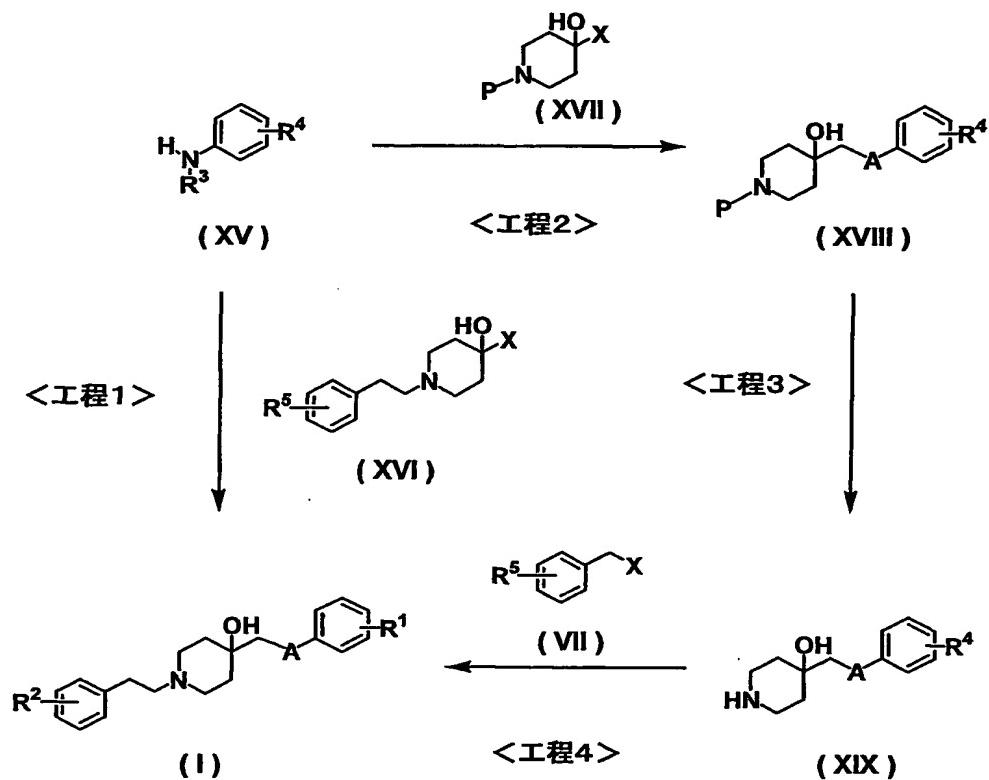
ン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン・ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中または溶媒を用いずに、0°Cから反応混合物が還流する温度で反応させることにより製造することができる。

<工程3> 式(VI)で表される化合物は、式(V)で表される化合物から、<製造法1>の<工程3>に従って製造することができる。

<工程4> 式(I)で表される化合物またはその塩は、式(VI)で表される化合物および式(VII)で表される化合物から、<製造法1>の<工程4>に従って製造することができる。

<製造法3>

式(I)で表される化合物またはその塩は、式(XV)で表される化合物および式(XVI)で表される化合物あるいは式(XVII)で表される化合物からく反応式3>の各製造工程に従い製造することができる。



### 反応式3

<工程1> 式(I)で表される化合物またはその塩は、式(XV)で表される化合物および式(XVI)で表される化合物から<製造法1>の<工程4>に従って反応させた後、必要に応じて $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ をそれぞれ $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ に変換することにより製造することができる。

式(I)で表される化合物またはその塩は、以下に示す<工程2>、<工程3>、<工程4>に従って製造することもできる。

<工程2> 式(XVIII)で表される化合物は、式(XV)で表される化合物および式(XVII)で表される化合物から、<製造法1>の<工程4>に従って製造することができる。

<工程3> 式(XIX)で表される化合物は、式(XVIII)で表される化合物から、<製造法1>の<工程3>に従って製造することができる。

<工程4> 式(I)で表される化合物またはその塩は、式(XIX)で表される化合物および式(VII)で表される化合物から、<製造法1>の<工程4>に従って製造することができる。

以上の各製造法により合成した各化合物は、以下に示す方法に準じて、製造工程の各段階で変換することもできる。

AまたはA'が基：—NH—を表す場合はハロゲン化低級アルキル、メタンスルホニルオキシ低級アルキル、アリールスルホニルオキシ低級アルキル、低級アルキルアルデヒド、低級アルキルカルボン酸を用いて、<製造法1>の<工程4>に準じてR<sup>3</sup>が低級アルキル基である基：—NR<sup>3</sup>—に変換することもできる。また、ホルマリンを用いて、硫酸存在下にテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等の反応に関与しない溶媒中または溶媒を使用しないで水素化ほう素ナトリウム等の還元剤と反応させることにより基：—N(CH<sub>3</sub>)—とすることもできる。

また、置換基として低級アルコキシカルボニル基を有する場合には、公知の方法、たとえばメタノール・エタノール等のアルコール系溶媒中、水酸化リチウム・水酸化ナトリウム等のアルカリ水溶液存在下に室温から反応混合物が還流する温度での加水分解、ジメチルホルムアミド(DMF)またはヘキサメチルホスホルアミド(HMPA)等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、リチウムアルキルチオラートとの反応、またはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒もしくはtert-ブタノール等のアルコール系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、カリウムtert-ブトキシド、カリウムトリメチルシラノラート等との反応、等によりカルボキシル基へと変換することができ、さらに前述の<製造法1>の<工程4>の(C法)に記載した方法に準じて縮合反応を行うことにより低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基へと変換することができる。

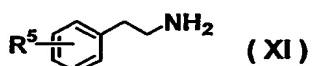
さらに、上記の各方法により製造される各化合物のうち、芳香環上に置換基としてホルミル基を有する場合には、公知の方法、メタノール・エタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒中、水素化ほう素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム、シアノ水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を用いて反応させることにより、ヒドロキシメチル基に変換することもできる。

また、芳香環上に置換基としてシアノ基を有する場合には、公知の方法、たとえば塩酸または硫酸等の酸または水酸化ナトリウム等の塩基の存在下での加水分解等によりカルバモイル基に変換することもできる。

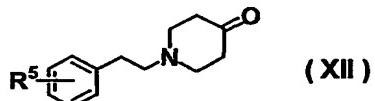
さらに、上記の各方法により製造される各化合物のうち、芳香環上に置換基としてハロゲン原子、好ましくは臭素原子を有する場合には、公知の方法、たとえばシアノ化銅（I）・シアノ化カリウム等を用い、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド・ジメチルイミダゾリドン等の極性非プロトン性溶媒等の反応に関与しない溶媒中で室温から反応混合物が還流する温度で反応させることによりハロゲン原子をシアノ基へと変換することができる。この反応は、触媒として酢酸パラジウムに代表されるパラジウム錯体やテトラキストリフェニルホスフオリンニッケルに代表されるニッケル錯体等の遷移金属錯体を用いることもできる。

上記の各製造法により合成した各化合物に置換基として水酸基、アミノ基、カルボキシル基等の反応性基がある場合には、各製造工程においてこれらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基のタイプにより適宜行われるが、例えば前述のプロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）第3版、1999年の総説に記載の方法により行うことができる。

上記各製造法で使用する中間体のうち、式（III）で表される化合物は、たとえば、4-ピペリドンまたはその等価体と式（VII）で表される化合物とく製造法1>の<工程4>に記載した方法に準じて反応させるか、下記式（XI）

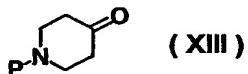


で表される化合物から、例えばウェジ（Hueg i）らの論文（ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）26巻、42頁、1983年）に準じて反応を行うか、1,3-アセトンジカルボン酸誘導体とのMannich反応の後、脱炭酸反応を行うこと等により、得られる式（XII）



で表される化合物に、塩基の存在下ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中でよう化トリメチルスルホキソニウム・臭化トリメチルスルホキソニウム等を反応させることにより得ることができる。また、式 (III) で表される化合物は式 (XII) で表される化合物にエーテル・ジオキサン・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中メチレントリフェニルホスホラン等を反応させることによりカルボニル基をメチレン基とした後、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒等の反応に関与しない溶媒中m-クロロ過安息香酸等と反応させることにより酸化し、N-オキシドが生じた場合はN-オキシドのみを選択的に還元することにより得られる。

また、式 (IV) で表される化合物は、たとえば市販または公知の方法により容易に製造することが可能である下記式 (XIII)



(式中、Pは前記と同一の意味を表す) で表される化合物に、塩基の存在下ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中でよう化トリメチルスルホキソニウム・臭化トリメチルスルホキソニウム等を反応させることにより得ることができる。また、式 (IV) で表される化合物は式 (XIII) で表される化合物にエーテル・ジオキサン・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中メチレントリフェニルホスホラン等を反応させることによりカルボニル基をメチレン基とした後、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒等の反応に関与しない溶媒中m-クロロ過安息香酸等と反応させることにより酸化し、N-オキシドが生じた場合はN-オキシドのみを選択的に還元することにより得られる。

また、式 (IX) で表される化合物または式 (X) で表される化合物は、たと

えばZが水酸基の場合はそれぞれ式(III)または式(IV)で表される化合物を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いてジオキサン・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中で加水分解することにより製造することができる。また、たとえば式(IX)で表される化合物または式(X)で表される化合物においてZが低級アルキルで保護されてもよいアミノ基の場合は、それぞれ式(III)または式(IV)で表される化合物とアンモニアまたは低級アルキルアミンを塩基の存在下または非存在下にジオキサン・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中で反応させることにより製造することができる。得られた化合物でZがアミノ基の場合はさらに<製造法1>の<工程4>の(C法)に記載した方法に準じてZが低級アルカノイル基で置換されたアミノ基または低級アルキル基で置換されたアミノ基である式(IX)で表される化合物または式(X)で表される化合物を製造することもできる。

### 実験例

以下に実験例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらによつて何ら限定されるものではない。

#### 実験例1

##### 【ラットホルマリン誘発疼痛反応に対する抑制効果】

ドーク(Doak)らの方法(ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Eur. J. Pharmacol.) 281巻, 311頁, 1995年)に従つて行った。即ち、ラットの左足蹠に、0.5%ホルマリン溶液50μLを皮下注入し、直後より始まる注入足に対する舐める、噛む行動の持続時間をストップウォッチで計測し、5分間毎にそれらの積算値を記録した。ホルマリン誘発により二相性の特徴ある疼痛反応が認められ、誘発後10分以内に認められた疼痛を第1相、10分より45分までに認められた疼痛を第2相の疼痛反応とした。被験化合物はホルマリン注入30分前に経口投与した。そして、被験化合物のホルマリン誘発による第2相疼痛反応に対する抑制率を次式により求め、

プロビット法により 30% 抑制用量 ( $ED_{50}$  値) を求めた。結果を表 1 に示した。ちなみに、対照薬物であるカルバマゼピンの  $ED_{50}$  値は 27 mg/kg であった。

$$\text{抑制率 (\%)} = [ (PR_{\text{control}} - PR_{\text{test}}) / (PR_{\text{control}}) ] \times 100$$

$PR_{\text{test}}$  : ホルマリン + 被験化合物投与群疼痛反応時間 (秒)

$PR_{\text{control}}$  : ホルマリン誘発対照群疼痛反応時間 (秒)

表 1 ラットホルマリン誘発疼痛反応に対する抑制効果

実施例化合物	$ED_{50}$ 値 (mg/kg)
実施例 1 1	0.047
実施例 1 2	2.0
実施例 2 9	1.2

上記の結果より、本発明化合物は、経口投与によりラットホルマリン誘発による疼痛反応を低用量から抑制した。同時に、一般症状に何ら以上が認められなかったことから、本発明化合物の低い毒性が示された。

## 実験例 2

### [ラット坐骨神経絞扼モデルにおける有効性]

ベネット (Bennett) らの方法 (ペイン (Pain) 33巻, 87頁, 1988年) に従って坐骨神経絞扼モデルを作製した。即ち、ラットをペントバルビタールナトリウム 40 mg/kg, i.p. で麻酔し、皮膚を切開後、左大腿二頭筋を鈍性切開した。坐骨神経を周辺組織より剥離し、手術用クロミックガット (4-0あるいは 3-0) にて約 1 mm 間隔で 4箇所緩く絞扼した後、手術部位を縫合して飼育ケージに戻して飼育した。なお、偽手術群は、坐骨神経を剥離するまでの同様の処置を行った。坐骨神経絞扼手術の 2週間以降に、フォンフライフィラメント (von Frey filament) を用いて機械的刺激に対する反応閾値を測定した。坐骨神経絞扼ラットに被験化合物を経口投与した 1 時間後に、剛性強度の低い順にフィラメントを足底 (踵付近から中央部) に押

し当て、挙上反応を示した強度を反応閾値（カットオフ：28.84 g）とした。結果を表2に示した。

表2 ラット坐骨神経絞扼モデルに対する有効性

A. 実施例12の有効性

手術	投与化合物	用量 (mg/kg)	平均反応閾値 (g)	
			傷害(左足)側	正常(右足)側
偽手術	—	—	16.85	18.56
絞扼	—	—	6.94	16.43
絞扼	実施例12	1	7.96	14.29
絞扼	実施例12	3	8.92	14.71
絞扼	実施例12	10	10.96	14.29

B. 実施例29の有効性

手術	投与化合物	用量 (mg/kg)	平均反応閾値 (g)	
			傷害(左足)側	正常(右足)側
絞扼	—	—	3.50	14.80
絞扼	実施例29	1	5.22	14.12
絞扼	実施例29	3	7.09	14.49
絞扼	実施例29	10	8.61	15.49

C. カルバマゼピンの有効性

手術	投与化合物	用量 (mg/kg)	平均反応閾値 (g)	
			傷害(左足)側	正常(右足)側
絞扼	—	—	7.41	14.65
絞扼	カルバマゼピン	30	9.01	20.53

本試験において、坐骨神経を絞扼した傷害側のみに、触刺激に対する顕著な反応閾値の低下、すなわちアロディニアが認められた。

本発明化合物は、坐骨神経を絞扼した傷害側の反応閾値を上昇させたが、正常側の反応閾値にはほとんど影響を与えたかった。一方、カルバマゼピンは傷害側

だけでなく正常側の反応閾値も上昇させた。したがって、本発明化合物は、神経の損傷部位に選択的な抗アロディニア作用を示すことが明らかとなった。

#### 実験例3 [毒性試験]

6週齢のWistar Hannoverラットの雌に実施例8及び12の化合物を40mg/kg経口投与したところ、一般症状に異常は認められず、死亡例も認められなかった。

6週齢のWistar Hannoverラットの雌に実施例29の化合物を400mg/Kg/日の用量で1日1回14日間強制経口投与したところ、最終回投与終了後24時間まで死亡例はなく、一般症状観察、体重および摂餌量測定においても異常は認められなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査、主要器官の重量測定及び病理組成学的検査においてもめだった毒性的所見は観察されなかった。

3年齢の雄性アカゲザルに実施例12の化合物を20mg/Kg/日、実施例29の化合物を40mg/Kg/日の用量で、各々1日1回14日間強制経口投与したところ、最終回投与終了後24時間まで死亡例はなく、体重および一般症状にも異常は認められなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査、主要器官の重量測定及び病理組成学的検査においてもめだった毒性的所見は観察されなかった。

4年齢のホルターを装着した雄性アカゲザルに、実施例12の化合物及び実施例29の化合物を80mg/Kgの用量で、経口投与したところ、心電図に対する影響は認められなかった。

#### 実験例4 [ファーマコキネティクス]

3または4年齢の雄性アカゲザルを用いて、実施例12の化合物及び実施例29の化合物は、経口単回投与後の血漿中濃度の推移を検討したところ、いずれの化合物もバイオアベイラビリティは極めて良好であり、投与量にはほぼ比例して、最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)及びAUCはいずれも増加し線形成を保つ特性を有していた。また、いずれの化合物もヒト薬物代謝酵素に対する阻害作用は認められなかった。従って、薬物相互作用は起きにくいと考えられる。さらに、ヒト、サ

ル、イヌ及びラットの肝ミクロソーム及び培養細胞において代謝を受けにくかつた。従って、初回通過効果を受けにくいと考えられる。

以上の実験結果から、本発明化合物は、経口投与で、ラットホルマリン誘発疼痛反応を顕著に抑制し、ニューロパシー性疼痛のモデルであるラット坐骨神経絞扼モデルにおいて傷害側選択性鎮痛効果を示した。また、毒性試験において何ら異常が認められかたことから、本発明化合物の極めて低い毒性が示された。さらに、本発明化合物は極めて良好な薬物動態学的特性を有することが示された。

また、本発明化合物には、心電図のP Q間隔やQ R S幅に対する影響もほとんどないことから心臓に対する毒性も低いことが示された。また、血圧等の循環系に対する影響も認められない。

従って、本発明の化合物は、動物の疼痛モデルで優れた鎮痛効果を有すること、また安全性が高く、良好な薬物動態学的特性も有することから、優れた鎮痛剤、とりわけ、経口投与可能なニューロパシー性疼痛治療剤として期待できる。

本発明化合物は、以下の特定の疼痛疾患、中枢性のニューロパシー（例えば、脊髄の傷害により生じ得る）、末梢性のニューロパシー（例えば、反射性交感神経性ジストロフィー症（R S D））、急性期帯状疱疹および帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、三叉神経痛、術後痛、癌性疼痛、腰痛関連ニューロパシー、脊髄損傷後疼痛、視床痛、下肢痛、カウザルギー、反射性交感神経性萎縮症、慢性頭痛、歯痛、肩関節周囲炎、変形性関節症、関節炎、リウマチに伴なう疼痛などに使用できるが、それらに限定されない。また、これらの慢性疼痛疾患における時間経過に伴なう徵候の悪化を防止または阻害する目的にも使用できる。

また、本発明化合物は、痛覚過敏（有害刺激に対して過度に反応する現象）、アロディニア（軽く触られただけでも痛みとして感じる状態）、自発痛（何もないのに痛い）などの症状を示す疼痛疾患にも有効である。

更に、本発明化合物は、疼痛疾患のみならず、痙攣、癲癇、痴呆（脳血管性、老人性）、脳梗塞急性期、脳出血、一過性脳虚血、くも膜下出血、頭部外傷、脳手術後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳血管障害、かゆみを伴う疾患、過敏性腸症候群などにも使用できるが、これらに限定されない。

本発明の医薬は、医薬組成物の形態で投与される。

本発明の医薬組成物は、本発明の式（I）で表される化合物の少なくとも一つ以上を含んでいればよく、医薬上許容される添加剤と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤（例；乳糖、白糖、マンニット、結晶セルロース、ケイ酸、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン）、結合剤（例；セルロース類（ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC））、結晶セルロース、糖類（乳糖、マンニット、白糖、ソルビトル、エリスリトル、キシリトル）、デンプン類（トウモロコシデンプン、パレイショデンプン）、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、ポリビニルピロリドン（PVP）、マクロゴール、ポリビニルアルコール（PVA））、滑沢剤（例；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、カルボキシメチルセルロース）、崩壊剤（例；デンプン類（トウモロコシデンプン、パレイショデンプン）、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン）、被膜剤（例；セルロース類（ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、メタクリル酸コポリマーLD）、可塑剤（例；クエン酸トリエチル、マクロゴール）、隠蔽剤（例；酸化チタン）、着色剤、香味剤、防腐剤（例；塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル）、等張化剤（例；グリセリン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、マンニトル、ブドウ糖）、pH調節剤（例；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、塩酸、硫酸、リン酸緩衝液などの緩衝液）、安定化剤（例；糖、糖アルコール、キサンタンガム）、分散剤、酸化防止剤（例；アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、d1- $\alpha$ -トコフェロール）、緩衝剤、保存剤（例；パラベン、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム）、芳香剤（例；バニリン、1-メントール、ローズ油）、溶解補助剤（例；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、リン脂質コレステロール、トリエタノールアミン）、吸収促進剤（例；グリコール酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、アシルカルニチン類、リモネン）、ゲル化剤、懸濁化剤、または乳化剤、一般的に用いられる適当な添加剤または溶媒の類を、本

発明の化合物と適宜組み合わせて種々の剤形とすることが出来る。

種々の剤形とは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、軟膏剤、パッチ剤、坐剤、注射剤、舌下投与剤、液剤、粉剤、懸濁剤、鼻腔投与剤、徐放化製剤等があげられる。また、経口、皮下投与、筋肉内投与、経皮投与、静脈内投与、動脈内投与、神経周囲投与、硬膜外投与、硬膜下腔内投与、脳室内投与、直腸内投与、鼻腔内投与等により患者に投与し得る。また、疼痛を感じた時に患者自身が直ちに鎮痛薬を投与できる patient-controlled analgesics (PCA) 専用インフューザや簡易インフューザによる投与、無針注射器による投与、イオンフォトレシスによる薬物の経皮投与等のような手法を用いることもできる。

本発明化合物の投与量は、通常成人1日当たり0.005mg～3.0g、好ましくは0.05mg～2.5g、より好ましくは0.1mg～1.5gであるが、症状あるいは投与経路に応じて適宜増減できる。

全量を1回あるいは2～6回に分割して経口または非経口投与することや、点滴静注等、連続投与することも可能である。

### 実施例

つぎに、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) はジェオルJ NM-EX270 (JEOL J NM-EX270) FT-NMR (データに\*を表示、日本電子(株) 製) またはジェオルJ NM-LA300 (JEOL J NM-LA300) FT-NMR (日本電子(株) 製) を、赤外吸収スペクトル (IR) はホリバ (HORIBA) FT-720 ((株) 堀場製作所製) を、融点はメトラー (Mettrr) FP900サーモシステム (メトラー・トレド(株) 製) をそれぞれ用いて測定した。

(実施例1)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-(4ヒドロキシフェノキシメチル)ピペリジン-4-オールの合成

<工程1> 4-シアノフェニルアセトアルデヒドの合成

塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム(392g)を無水テトラヒドロフラン(1.3L)に懸濁させ、窒素雰囲気下-20℃~-15℃でカリウムtert-ブロキシド(128g)の無水テトラヒドロフラン(1.3L)溶液を滴下し、同温で10分間、0℃で80分間攪拌した。4-シアノベンズアルデヒド(100g)の無水テトラヒドロフラン(600mL)溶液を-20℃~-15℃で滴下し、同温で10分間攪拌した後、90分間で室温まで昇温した。反応液に水(1L)を加えて攪拌後、食塩およびエーテルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した残渣にヘキサン:エーテル(1:1、1L)を加えて不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックス NH<sup>TM</sup>; ChromatorexNH<sup>TM</sup>] (溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=49:1~4:1)にて精製して、油状物(118g)を得た。

この油状物(115g)のアセトン(460mL)溶液に2N塩酸(230mL)を加えて、窒素雰囲気下に80分間加熱還流した。放冷後、反応液にエーテルおよび食塩を加えて分液し、さらに水層をエーテルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した(水層のpHが4程度になるまで)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物(105g)を油状物として得た。

<工程2> 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]ピペリジン-4-オノの合成

工程1で得られた化合物(13.2g)および4-ピペリドン塩酸塩一水和物(10.0g)のメタノール(500mL)溶液に氷水冷下でトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(41.4g)を2.5時間かけて加え、同温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に1N塩酸(220mL)およびジクロロメタンを加えて分液し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層を炭酸カリウムでpHを9以上に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで

乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を2-プロパノールにて結晶化、濾取して、標記化合物(9.07g)を結晶として得た。

<工程3> 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]ピペリジン-4-スピロ-2'-オキシランの合成

無水ジメチルスルホキシド(4.2mL)に60%水素化ナトリウム(1.89g)を加えて窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌した。10~19℃で、よう化トリメチルスルホキソニウム(10.4g)を徐々に加えた後、8~10℃で30分間、室温で60分間攪拌した。10~12℃で、工程2で得られた化合物(9.00g)の無水ジメチルスルホキシド(4.2mL)溶液を滴下した。室温で1.5時間攪拌後、反応液を氷水(250mL)中に攪拌しながら少しづつ注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて水および飽和食塩水で順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、残渣をヘキサンで結晶化し濾取して標記化合物(8.61g)を結晶として得た。

<工程4> 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシメチル)ピペリジン-4-オールの合成

ヒドロキノン(0.18g)の無水ジメチルホルムアミド(4mL)溶液に氷水冷下に60%水素化ナトリウム(4.6mg)を加えて、窒素雰囲気下室温で40分間攪拌した。工程3で得られた化合物(0.40g)を加えて、窒素雰囲気下80℃で4時間攪拌した。氷水冷下で水(4.0mL)を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:メタノール=49:1~19:1)で精製した後、エーテル-酢酸エチルで洗浄することにより標記化合物(5.2mg)を結晶として得た。

(実施例2)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-(4-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)ピペリジン-4-オールの合成

<工程1> 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-(4-ホルミルフェノキシメチル)ピペリジン-4-オールの合成

実施例1の工程3で得られた化合物(10.0g)および4-ヒドロキシベンズアルデヒド(5.04g)を無水ジメチルホルムアミド(55mL)に溶解し、炭酸カリウム(28.5g)および18-クラウン-6(1.09g)を室温で加えて窒素雰囲気下、100°Cで5時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾別し、酢酸エチル(300mL)で洗浄した。濾液を氷水冷し水(150mL)を加え、分液した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をエーテルで結晶化および濾取することにより標記化合物(12.7g)を結晶として得た。

<工程2> 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-(4-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)ピペリジン-4-オールの合成

工程1で得られた化合物(0.20g)をエタノール(3mL)、テトラヒドロフラン(2.75mL)の混合物に溶解し、水素化ほう素ナトリウム(0.016g)を氷水冷下で加えて、窒素雰囲気下に同温で2時間攪拌した。水(15mL)を加えて攪拌後、食塩を飽和するまで加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; ChromatorexNH<sup>TM</sup>] (溶出液; 酢酸エチル:メタノール=99:1~9:1)で精製することにより標記化合物(0.16g)を結晶として得た。

(実施例3)

4-{1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメトキシ}安息香酸メチルの合成

実施例1の工程3で得られた化合物(0.24g)と4-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.15g)の混合物を窒素雰囲気下100°Cで3時間加熱攪拌した。放冷後固化した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックス

NH<sup>TM</sup> ; ChromatorexNH<sup>TM</sup>] (溶出液; 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9 ~ 3 : 1  
7) で精製することにより標記化合物 (0. 074 g) を結晶として得た。

(実施例 4)

4 - {1 - [2 - (4-シアノフェニル) エチル] - 4-ヒドロキシピペリジン  
- 4-イルメトキシ} 安息香酸メチルの合成

<工程 1> 1-ベンジルピペリジン-4-スピロ-2' - オキシランの合成

無水ジメチルスルホキシド (400 mL) に 60% 水素化ナトリウム (25.  
4 g) を加えて窒素雰囲気下、室温で攪拌した。20~28°C で、よう化トリメ  
チルスルホキソニウム (140 g) を徐々に加えた後、室温で 60 分間攪拌した。  
室温で、1-ベンジル-4-ピペリドン (100 g) の無水ジメチルスルホキシ  
ド (400 mL) 溶液を滴下した。室温で 60 分間攪拌後、反応液を氷水 (2.  
0 L) 中に攪拌しながら少しずつ注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ  
て水 (4 回) および飽和食塩水で順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、  
減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(溶出液; 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9 ~ 1 : 1) で精製することにより標記  
化合物 (86. 7 g) を油状物として得た。

<工程 2> 1-ベンジル-4-ヒドロキシメチルピペリジン-4-オールの合成

85% 水酸化カリウム (40. 6 g) を水 (615 mL) に溶解し、ジオキサン (103 mL)  
と混合した。窒素雰囲気下に工程 1 で得られた化合物 (25.  
0 g) のジオキサン (103 mL) 溶液を 90°C で 60 分間かけて滴下し、同温  
で 20 分間攪拌した。反応液を氷水で冷却しつつ濃塩酸で pH を 9 に調整し、食  
塩を飽和するまで加えてから、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて無水硫  
酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をヘキサン : エーテルで結  
晶化、濾取して標記化合物 (24. 6 g) を結晶として得た。

<工程 3> 1-ベンジル-4-(4-シアノフェノキシメチル) ピペリジン-  
4-オールの合成

工程 2 で得られた化合物 (1. 66 g) の無水ジメチルホルムアミド (8 mL)  
溶液に 60% 水素化ナトリウム (0. 30 g) を氷水冷下で加えて、窒素雰

圧気下室温で30分間攪拌した。4-フルオロベンゾニトリル(0.91g)を加え室温で2日間攪拌した。水(30mL)に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; ChromatorexNH<sup>TM</sup>] (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製することにより標記化合物(2.2g)を油状物として得た。

<工程4> 1-ベンジル-4-(4-カルボキシフェノキシメチル)ピペリジン-4-オールの合成

工程3で得られた化合物(4.27g)をエタノール(38mL)に溶解し、4N水酸化ナトリウム(33mL)を加えて8時間加熱還流した。約40mLまで減圧濃縮し、氷水冷下に12N塩酸(11mL)を加えた。析出した結晶を濾取し、乾燥して標記化合物(3.7g)を結晶として得た。

<工程5> 1-ベンジル-4-(4-メトキシカルボニルフェノキシメチル)ピペリジン-4-オールの合成

工程4で得られた化合物(0.86g)をメタノール(10mL)に溶解し、2Mトリメチルシリルジアゾメタン-ヘキサン溶液(1.3mL)を加えた。反応終了後、溶媒を減圧留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; ChromatorexNH<sup>TM</sup>] (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン=1:19~1:9)で精製することにより標記化合物(0.8g)を結晶として得た。

<工程6> 4-(4-メトキシカルボニルフェノキシメチル)ピペリジン-4-オールの合成

工程5で得られた化合物(25g)のメタノール(200mL)溶液に10%パラジウム-炭素(2.5g)を加え、水素雰囲気中室温で終夜攪拌した。触媒をセライトで濾去して、濾液を減圧下に濃縮することにより標記化合物(18.7g)を結晶として得た。

<工程7> 4-[1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメトキシ]安息香酸メチルの合成

工程 6 で得られた化合物 (17.7 g) および実施例 1 の工程 1 で得られた化合物 (19.4 g) のジクロロメタン (450 mL) 溶液に室温で酢酸 (11.5 mL) を加え、同温で 30 分攪拌した。冰水冷下でトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (56.6 g) を加え、同温で 30 分さらに室温で 5 時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去して、残渣に水 (250 mL) および酢酸エチル (250 mL) を加えて析出した不溶物を濾取した (16.1 g)。得られた不溶物 (13.0 g) に水 (50 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 mL) を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をエーテル一ヘキサンで結晶化して標記化合物 (10.3 g) を結晶として得た。得られた化合物の物性データは、実施例 3 の化合物のものと一致した。

(実施例 5)

4-(4-カルバモイルフェノキシメチル)-1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]ピペリジン-4-オールの合成

<工程 1> 4-(4-カルバモイルフェノキシメチル)ピペリジン-4-オールの合成

実施例 4 の工程 3 で得られた化合物 (2.2 g) のエタノール (30 mL) 溶液に 4 N 水酸化ナトリウム (6.8 mL) を加え、4.5 時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去して、残渣に水 (30 mL) を加え、析出物を濾取した。

この析出物をメタノール (50 mL) に溶解し、10% パラジウム-炭素 (0.2 g) を加えて、水素雰囲気下室温で 2 日間攪拌した。触媒をセライトで濾去して、濾液を減圧下に濃縮することにより標記化合物 (0.93 g) を結晶として得た。

<工程 2>

4-(4-カルバモイルフェノキシメチル)-1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程1で得られた化合物（0. 93 g）および実施例1の工程1で得られた化合物（1. 08 g）を用い、実施例4の工程7と同様にして標記化合物（0. 58 g）を得た。

(実施例6)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-(4-ニトロフェノキシメチル)ピペリジン-4-オールの合成

<工程1> 1-ベンジル-4-(4-ニトロフェノキシメチル)ピペリジン-4-オールの合成

実施例4の工程2で得られた化合物（1. 1 g）および4-フルオロニトロベンゼン（0. 72 g）を用い、実施例4の工程3と同様にして標記化合物（1. 6 g）を得た。

<工程2> 4-(4-ニトロフェノキシメチル)ピペリジン-4-オールの合成

工程1で得られた化合物（0. 47 g）のジクロロエタン（5 mL）溶液にクロロギ酸1-クロロエチル（0. 40 g）を加え、4. 5時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去した後メタノール（10 mL）を加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去して得た残渣を酢酸エチルで洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを8に調整して酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックス NH<sup>TM</sup>; Chromatorex NH<sup>TM</sup>]（溶出液；酢酸エチル：メタノール=10:1）で精製することにより標記化合物（0. 10 g）を得た。

<工程3> 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-(4-ニトロフェノキシメチル)ピペリジン-4-オールの合成

工程2で得られた化合物（0. 090 g）および実施例1の工程1で得られた化合物（0. 10 g）を用い、実施例4の工程7と同様にして標記化合物（0. 054 g）を得た。

## (実施例7)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシメチル)ピペリジン-4-オール 塩酸塩の合成

実施例1の工程4で得られた化合物(50mg)のメタノール(2mL)溶液に10%塩酸-メタノール(0.2mL)を加えた。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をエーテルで結晶化して濾取することにより、標記化合物(48mg)を結晶として得た。

実施例7と同様にして以下の塩酸塩を合成した。

## (実施例8)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-(4-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)ピペリジン-4-オール 塩酸塩

## (実施例9)

4-{1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメトキシ}安息香酸メチル 塩酸塩の合成

## (実施例10)

4-(4カルバモイルフェノキシメチル)-1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール 塩酸塩

## (実施例11)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-(4-ニトロフェノキシメチル)ピペリジン-4-オール 塩酸塩

## (実施例12)

4-{1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメトキシ}安息香酸 塩酸塩の合成

実施例3で得られた化合物(0.20g)のメタノール(10mL)溶液に2N水酸化ナトリウム(0.25mL)を加え、5時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去して、残渣を少量の水に溶解し、得られた水層を酢酸エチルで洗浄し

た。残った水層を希塩酸で pH 3 に調整して析出物を濾取することにより、標記化合物 (0. 069 g) を結晶として得た。

(実施例 1 3)

4- {1- [2- (4-シアノフェニル) エチル] -4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメトキシ} 安息香酸の合成

n-オクタンチオール (2. 04 g) を無水テトラヒドロフラン (10 mL) 及び無水ヘキサメチルりん酸トリアミド (HMPA) (5 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、氷水冷下に 1. 59Mn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (8. 74 mL, 13. 9 mmol) を滴下した。同温で 15 分間攪拌した後、実施例 3 で得られた化合物 (2. 50 g) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 及び無水 HMPA (5 mL) 溶液を 10 分間で滴下した。同温度で 30 分間攪拌後、室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水冷し氷水 (20 mL) を加え酢酸エチル (25 mL × 2) にて洗浄した。水層を氷水冷下に攪拌しながら 3 M 塩酸を少しずつ加えて pH を 5. 6 に調整した。析出した結晶を濾取し、水及びエタノールで順に洗浄した。得られた結晶をメタノール (50 mL) 及び水 (10 mL) に懸濁し、30 分間加熱還流した。放冷後、結晶を濾取しメタノールで洗浄した。減圧下に乾燥して、標記化合物 (1. 83 g) を結晶として得た。

(実施例 1 4)

4- ({1- [2- (4-シアノフェニル) エチル] -4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸の合成

実施例 1 の工程 3 で得られた化合物 (500 mg)、4-メチルアミノ安息香酸 (343 mg) および無水アセトニトリル (10 mL) の混合物に氷水冷下トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (609 mg) を加え、窒素雰囲気下室温で 68 時間攪拌した。水 (50 mL) およびアセトニトリル (10 mL) を加え、炭酸水素ナトリウム粉末で pH を 9 以上に調整した後、不溶物を濾去して濾液を減圧濃縮した。残渣にエタノールを加えて共沸により水分を留去した後、残渣中の可溶成分をエタノールに溶解して不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し

た後、残渣を水（50 mL）に溶解して希塩酸でpHを7に調整した。沈殿を濾取して水、酢酸エチルの順で攪拌下に洗浄し、濾取後乾燥して標記化合物（52.4 mg）を粉末として得た。

(実施例15)

3-[{1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル}メチルアミノ]安息香酸の合成

<工程1> 3-ホルミルアミノ安息香酸メチルの合成

3-アミノ安息香酸メチル（1.50 g）、ぎ酸（748 μL）、ジクロロメタン（15 mL）の混合物に氷水冷下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（2.47 g）を加え、窒素雰囲気下同温で10分、室温で14時間攪拌した。反応液を冷水（30 mL）に注いで分液後、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をエーテルで洗浄後乾燥して標記化合物（1.61 g）を結晶として得た。

<工程2> 3-メチルアミノ安息香酸の合成

工程1で得られた化合物（1.00 g）の無水テトラヒドロフラン（10 mL）溶液に氷水冷下でボラン-テトラヒドロフラン錯塩 テトラヒドロフラン溶液（1M；16.7 mL）を徐々に加え、窒素雰囲気下同温で30分攪拌後室温で14時間攪拌した。氷水冷下でメタノール（5 mL）を滴下後、10%塩化水素-メタノール（10 mL）を加えてpHを1以下に調整し、2時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去して、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して油状物（1.05 g）を得た。

この油状物（500 mg）のエタノール（10 mL）溶液に水酸化ナトリウム（160 mg）を加えて9時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去して残渣を水（20 mL）に溶解後、エーテルで洗浄した。水層を希塩酸でpH 5～6に調整して、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して標記化合物（338 mg）を結晶として

得た。

<工程3> 3-( {1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸の合成

実施例1の工程3の化合物(200mg)および工程2で得られた化合物(137mg)を用い、実施例14と同様にして標記化合物(162mg)を粉末として得た。

#### (実施例16)

4-[2-(4-ヒドロキシ-4-{[メチル(4-ニトロフェニル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-イル)エチル]ベンゾニトリルの合成

実施例1の工程3の化合物(485mg)およびN-メチル-4-ニトロアニリン(335mg)を用い、実施例14と同様にして標記化合物(73mg)を粉末として得た。

#### (実施例17)

4-[2-[4-ヒドロキシ-4-( {メチル[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-イル]エチル]ベンゾニトリルの合成

<工程1> 4-メチルアミノベンゾニトリルの合成

4-フルオロベンゾニトリル(2.00g)のメタノール(2.5mL)溶液に40%メチルアミンメタノール溶液(7.5mL)を加え、窒素雰囲気下で15時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣に水(15mL)を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得た油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製して、標記化合物(0.48g)を結晶として得た。

<工程2> N-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)アニリンの合成

工程1で得た化合物(450mg)、90%アジ化ナトリウム(664mg)、トリエチルアンモニウムクロリド(703mg)、無水1-メチル-2-ピロリ

ドン（12 mL）の混合物を窒素雰囲気下140～160°Cで10時間攪拌した。反応混合物を冷水に注いで希塩酸でpHを3に調整して、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残渣をtert-ブチルメチルエーテルで結晶化した。濾取後乾燥して標記化合物（471 mg）を結晶として得た。

<工程3> 4-{2-[4-ヒドロキシ-4-( {メチル [4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-イル]エチル}ベンゾニトリルの合成

実施例1の工程3の化合物（250 mg）および工程2で得られた化合物（199 mg）を用い、実施例14と同様にして標記化合物（85 mg）を粉末として得た。

#### (実施例18)

4-( {1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル}メチルアミノ)安息香酸の合成

実施例1の工程3で得られた化合物（50.0 mg）、4-メチルアミノ安息香酸（34.3 mg）、 $\beta$ -シクロデキストリン（58.6 mg）、1N水酸化ナトリウム（227  $\mu$ L）および水（2 mL）の混合物にメタノール（2 mL）を加え、窒素雰囲気下室温で3日間攪拌した。2-プロパノール（2 mL）およびエーテル（2 mL）を加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮した後、残渣に2-プロパノールを加えて可溶成分を溶解し、不溶物を濾去して濾液を減圧濃縮乾固した。残渣をエーテルでトリチュレートして沈殿を濾取した。沈殿を水に溶解して希塩酸でpHを7に調製した後、沈殿を水、酢酸エチル、エーテルの順で攪拌下に洗浄し、濾取後乾燥して標記化合物（41.0 mg）を粉末として得た。得られた化合物の物性データは、実施例14の化合物のものと一致した。

#### (実施例19)

2-( {1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル}メチルアミノ)安息香酸の合成

実施例1の工程3の化合物(200mg)および2-メチルアミノ安息香酸(137mg)を用い、実施例18と同様にして標記化合物(211mg)を粉末として得た。

(実施例20)

4-(1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル)メチルアミノ)安息香酸メチルの合成

<工程1> 4-ホルミルアミノ安息香酸メチルの合成

4-アミノ安息香酸メチル(90.0g)のジクロロメタン(900mL)溶液にぎ酸(90.0mL)を加え、5°Cで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(114g)を30分かけ加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1.2L)を加え、1N水酸化ナトリウムでpHを10とした後、分液した。水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて1N塩酸、水及び飽和食塩水で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、残渣を酢酸エチルで洗浄して標記化合物(88.7g)を結晶として得た。

<工程2> 4-(1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル)メチルアミノ)安息香酸メチルの合成

実施例1の工程3で得られた化合物(139g)、工程1で得られた化合物(113g)、炭酸カリウム(120g)、アセトニトリル(570mL)の混合物を窒素雰囲気下で23時間加熱還流した。不溶物を濾去して濾液を減圧下に濃縮して粗製中間体(250g)を油状物として得た。

粗製中間体(250g)の無水テトラヒドロフラン(2.0L)溶液に氷水冷下にボラン-硫化メチル錯塩(10M; 148mL)を30分で滴下して、窒素雰囲気下同温で30分、室温で終夜攪拌した。氷水冷下に反応液にメタノールを少しずつ加えた後、10%塩酸-メタノールを加えてpHを1以下に調整し、室温で30分攪拌後2時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去して、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(900mL)を加え、炭酸カリウムを用いてpHを10に調整した。ジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックス NH<sup>TM</sup>; ChromatorexNH<sup>TM</sup>]（溶出液；ヘキサン：ジクロロメタン=1:1～1:2）にて精製した。得られた粗製生物をエーテルに懸濁させて洗浄後、濾取して標記化合物（33.3 g）を粉末として得た。

(実施例21)

4-(1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル)メチルアミノ)安息香酸tert-ブチルの合成

<工程1> 4-メチルアミノ安息香酸tert-ブチルの合成

4-メチルアミノ安息香酸（20.2 g）とtert-ブタノール（100 g）の混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（25.6 g）と4-ジメチルアミノピリジン（134 mg）を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去して得た残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して標記化合物（16.0 g）を油状物として得た。

<工程2>

4-(1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル)メチルアミノ)安息香酸tert-ブチルの合成

工程1で得られた化合物（874 mg）の無水テトラヒドロフラン（4.22 mL）溶液に、n-ブチルリチウムヘキサン溶液（1.57 M; 2.68 mL）を窒素雰囲気下、内温5℃以下で滴下し、氷水冷下で1時間攪拌した。実施例1の工程3で得られた化合物（1.02 g）の無水テトラヒドロフラン（4.22 mL）溶液を内温5℃以下で30分かけて滴下し、同温で1時間さらに室温で52時間攪拌した。氷水冷下で水（40 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去了した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックス

$\text{NH}^{\text{TM}}$  ; ChromatorexNH $^{\text{TM}}$ ] (溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=7:3~1:1)にて精製して、標記化合物(940mg)を粉末として得た。

(実施例22)

4-(1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル)メチルアミノ)安息香酸tert-ブチルの合成

<工程1> 4-ホルミルアミノ安息香酸tert-ブチル

4-アミノ安息香酸tert-ブチル(25g)を用い、実施例15の工程1と同様にして標記化合物(25.8mg)を結晶として得た。

<工程2> 4-(1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル)アミノ)安息香酸tert-ブチルの合成

実施例1の工程3で得られた化合物(0.48g)、工程1で得られた化合物(0.44g)、炭酸カリウム(0.55g)、無水ジメチルホルムアミド(5mL)の混合物を窒素雰囲気下95~105°Cで3時間攪拌した。水(30mL)を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得た残渣(1.1g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックス NH $^{\text{TM}}$  ; ChromatorexNH $^{\text{TM}}$ ] (溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)にて精製して、標記化合物(0.55g)を結晶として得た。

<工程3> 4-(1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル)メチルアミノ)安息香酸tert-ブチルの合成

3M硫酸(1.7mL)と37%ホルムアルデヒド水溶液(37mg)の混合物に氷水冷下で水素化ほう素ナトリウム(38mg)と工程2で得られた化合物(0.10g)のテトラヒドロフラン(2mL)懸濁液を滴下して、同温で激しく1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7に調整して、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣(0.10g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックス NH $^{\text{TM}}$  ; ChromatorexNH $^{\text{TM}}$ ] (溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=3:1~1:1)にて精製して、標記化合物(60mg)を結晶として得た。得られた化合物の物性データは、実施例21の化合物のものと一

致した。

(実施例 2 3)

4- ( {1- [2- (4-シアノフェニル) エチル] -4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸メチルの合成

<工程 1> 4- ( {1- [2- (4-シアノフェニル) エチル] -4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} アミノ) 安息香酸メチルの合成

実施例 1 の工程 3 の化合物 (242 mg)、4-アミノ安息香酸メチル (75.6 mg)、無水過塩素酸リチウム (106 mg) および無水アセトニトリル (1 mL) の混合物を窒素雰囲気下で 2 時間加熱還流した。飽和食塩水 (5 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得た固体残渣を tert-ブチルメチルエーテルに懸濁させて 2 回洗浄することにより、標記化合物 (144 mg) を粉末として得た。

<工程 2> 4- ( {1- [2- (4-シアノフェニル) エチル] -4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸メチルの合成

工程 1 の化合物 (33.7 g) を用い、実施例 22 の工程 3 と同様にして標記化合物 (20.6 g) を結晶として得た。得られた化合物の物性データは、実施例 20 の化合物のものと一致した。

(実施例 2 4)

4- ( {1- 「2- (4-シアノフェニル) エチル」 -4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸ナトリウムの合成

<工程 1> 4- ( {1- [2- (4-シアノフェニル) エチル] -4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸の合成

実施例 20 で得られた化合物 (1.00 g) の無水テトラヒドロフラン (35 mL) 溶液に氷水冷下で 90% カリウムトリメチルシラノラート (787 mg) を加えて、窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣に酢酸エチル (10 mL) を加えて攪拌し、不溶物を濾取した。得られた不溶物

に対して同様の洗浄操作を再度繰り返してから乾燥して不溶物 (771 mg)を得た。このうち不溶物 (300 mg) を水 (2 mL) に溶解後、2 N 塩酸で pH 7 に調整した。析出物を濾取して水で洗浄した後風乾し、さらに減圧下で乾燥して標記化合物 (126 mg) を粉末として得た。得られた化合物の物性データは、実施例 1 4 のものと一致した。

<工程 2> 4- ( {1-「2- (4-シアノフェニル) エチル」-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸ナトリウムの合成  
工程 1 で得られた化合物 (93.5 mg) のメタノール (10 mL) 懸濁液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (238 μL) を加えて室温で 30 分攪拌した。溶媒を減圧下に留去して残渣に酢酸エチル (5 mL) を加えて固化させた。不溶物を濾取後乾燥して標記化合物 (76.0 mg) を粉末として得た。

#### (実施例 2 5)

4- ( {1- [2- (3-シアノフェニル) エチル] -4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸メチルの合成

<工程 1> 3-シアノフェニルアセトアルデヒドの合成

3-シアノベンズアルデヒド (6.0 g) を用い、実施例 1 の工程 1 と同様にして標記化合物 (6.32 g) を油状物として得た。

<工程 2> 4- [ (1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル) メチルアミノ] 安息香酸メチルの合成

実施例 4 の工程 1 で得られた化合物 (90.0 g) および実施例 20 の工程 1 で得られた化合物 (79.3 g) の無水アセトニトリル (300 mL) 溶液に炭酸カリウム (92.0 g) を加え窒素雰囲気下で 30 時間加熱還流した。放冷後この混合液をセライトで濾過して濾液を減圧下に濃縮して粗製中間体 (164 g) を油状物として得た。

粗製中間体 (164 g) のテトラヒドロフラン (120 mL) 溶液に窒素雰囲気下、氷冷下にボラン-硫化メチル錯塩 (10M: 83.7 mL) を 20 分かけて滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。氷水冷下に反応液にメタノール (400 mL) を少しづつ加えた後、塩化水素-メタノール試薬 (2.5M/L: 40

0 mL) を加え pHを1以下に調整し、2時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル(2 L)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1 L)を加え、1 N水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを10に調整して分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を合わせて水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル：メタノール=20:1～10:1)精製して粗製結晶(125 g)を得た。この粗製結晶を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックス NH<sup>TM</sup>；ChromatorexNH<sup>TM</sup>] (溶出液；ヘキサン：酢酸エチル：テトラヒドロフラン=4:4:1)にて精製して、標記化合物(67.7 g)を結晶として得た。

<工程3>4- [(4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル)メチルアミノ] 安息香酸メチルの合成

10%パラジウム-炭素(3.9 g)をメタノール(480 mL)に加え水素雰囲気下に室温で1時間攪拌した。工程2で合成した化合物(67.7 g)のメタノール(200 mL)溶液を加え、水素雰囲気下に室温で30時間攪拌した。セライトを用いて触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃縮して油状物(58.6 g)を得た。この油状物にエーテルを加えて結晶化させ、結晶を濾取した。減圧下に乾燥して標記化合物(51.6 g)を結晶として得た。

<工程4>4- ({1-[2-(3-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル}メチルアミノ) 安息香酸メチルの合成

ジクロロメタン(14 mL)に工程3で得られた化合物(557 mg)、工程1で得られた化合物(581 mg)および酢酸(0.7 mL)を加え、氷水冷下トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(1.70 g)を加えた後、窒素雰囲気下同温で45分、室温で4時間攪拌した。氷水冷下水(10 mL)を徐々に加え、炭酸カリウムでpH 9～10に調整後、分液して水層をジクロロメタンで抽出した。合わせたジクロロメタン層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル：メタノール=9:1～4:1)にて精製して、標記化合物(210 mg)を油状物として得た。

## (実施例 26)

4- ({1-[2-(2-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル}メチルアミノ)安息香酸メチルの合成

<工程1> 2-シアノフェニルアセトアルデヒドの合成

2-シアノベンズアルデヒド (833mg) を用い、実施例1の工程1と同様にして標記化合物 (705mg) を油状物として得た。

<工程2> 4- ({1-[2-(2-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル}メチルアミノ) 安息香酸メチルの合成

実施例25の工程3で得られた化合物 (500mg) および工程1で得られた化合物 (391mg) を用い、実施例25の工程4と同様にして標記化合物 (672mg) を結晶として得た。

## (実施例 27)

4- ({4-ヒドロキシ-1-[2-(4-メタンスルホニルフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル}メチルアミノ) 安息香酸の合成

<工程1> 4- ({4-ヒドロキシ-1-[2-(4-メタンスルホニルフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イルメチル}メチルアミノ) 安息香酸メチルの合成

実施例25の工程3で得た化合物 (0.90g) および4-メチルスルホニルフェニル酢酸 (0.76g) のジクロロメタン (15mL) 溶液に5°Cで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.68g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に冷水 (80mL) に注いで分液後、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；ジクロロメタン：メタノール=8:1) にて精製して標記化合物 (1.36g) を結晶として得た。

<工程2> 4- ({4-ヒドロキシ-1-[2-(4-メタンスルホニルフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル}メチルアミノ) 安息香酸メチルの

## 合成

工程1で得た化合物（1. 36 g）、無水テトラヒドロフラン（15 mL）および無水クロロホルム（85 mL）の混合物に窒素雰囲気下、氷水冷下でボラン－硫化メチル錯塩（10M；0. 86 mL）を5分かけて加えた後、室温で24時間攪拌した。氷水冷下でメタノール（10 mL）を加えた後、塩化水素－メタノール試薬（2. 5M；5. 0 mL）を加えてpHを1以下に調整して、2時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去して、残渣にクロロホルム（50 mL）および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）を加えた。2N水酸化ナトリウム水溶液（5 mL）を用いてpHを10に調整後分液して、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックス NH<sup>TM</sup>；ChromatorexNH<sup>TM</sup>]（溶出溶媒；ジクロロメタン：メタノール=20：1）にて精製して得た濃縮残渣を、酢酸エチルで洗浄後乾燥して標記化合物（0. 76 g）を結晶として得た。

<工程3> 4-（{4-ヒドロキシ-1-[2-(4-メタンスルホニルフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル}メチルアミノ）安息香酸の合成

工程2で得られた化合物（0. 78 g）のメタノール（20 mL）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（3. 4 mL）を加えて3時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去して、残渣にエーテル、水を加えて分液した。水層をエーテルで洗浄して、残った水層を3N塩酸でpHを5～7に調整して、5℃で30分攪拌した。沈殿を濾取して水で洗浄後、減圧下に乾燥して標記化合物（0. 67 g）を結晶として得た。

(実施例28) 4-[(4-ヒドロキシ-1-フェネチルピペリジン-4-イルメチル)メチルアミノ]安息香酸の合成

<工程1> 4-[(4-ヒドロキシ-1-フェニルアセチルピペリジン-4-イルメチル)メチルアミノ]安息香酸メチルの合成

実施例25の工程3で得た化合物（3. 45 g）およびフェニル酢酸（1. 86 g）を用い、実施例27の工程1と同様にして標記化合物（3. 52 g）を結

晶として得た。

<工程2> 4-[ (4-ヒドロキシ-1-フェネチルピペリジン-4-イルメチル)メチルアミノ]安息香酸メチルの合成

工程1で得た化合物(4.52g)を用い、実施例27の工程2と同様にして標記化合物(3.12g)を結晶として得た。

<工程3> 4-[ (4-ヒドロキシ-1-フェネチルピペリジン-4-イルメチル)メチルアミノ] 安息香酸の合成

工程2で得た化合物(1.55g)を用い、実施例27の工程3と同様にして標記化合物(1.50g)を結晶として得た。

#### (実施例29)

4-( {1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸一塩酸塩の合成

実施例14で得られた化合物(50.0mg)の酢酸(100μL)溶液に2N塩酸(76μL)を加えて均一溶液を調製した。水(400μL)を攪拌下徐々に加えて、室温で30分静置した。沈殿を濾取した後、水、酢酸エチル、エーテルの順で洗浄してから乾燥して、標記化合物(48.2mg)を結晶として得た。

実施例29と同様にして以下の化合物を合成した。

#### (実施例30)

3-( {1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸一塩酸塩

#### (実施例31)

2-( {1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸一塩酸塩

#### (実施例32)

4-{2-[4-ヒドロキシ-4-({メチル[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-イル]エチル}ベンゾニト

## リル 一塩酸塩

### (実施例 3 3)

4-[2-(4-ヒドロキシ-4-{[メチル(4-ニトロフェニル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-イル)エチル]ベンゾニトリル 一塩酸塩の合成

実施例 1 6 の化合物 (80 mg) を 2-プロパノール (2 mL) およびメタノール (1 mL) に溶解して、1M 塩化水素-エーテル (0.3 mL) を加えて攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣にエーテルを加えて粉末化させた後濾取し、乾燥して標記化合物 (73 mg) を粉末として得た。

### (実施例 3 4)

4-( {1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸 一塩酸塩の合成

実施例 2 1 の工程 2 で得られた化合物 (100 mg) を 6 N 塩酸 (0.5 mL) に室温で溶解し、同温で 5 時間攪拌した。水 (3 mL) を加え、炭酸カリウムで pH 9 ~ 10 に調整して水層を酢酸エチルで洗浄した。水層の不溶物を濾別した後、6 N 塩酸で pH 3 に調整して、析出物を濾取後乾燥することにより標記化合物 (71 mg) を結晶として得た。得られた化合物の物性データは、実施例 2 9 の化合物のものと一致した。

実施例 3 4 と同様にして以下の化合物を合成した。

### (実施例 3 5)

4-( {1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} アミノ) 安息香酸 一塩酸塩

### (実施例 3 6)

4-( {4-ヒドロキシ-1-[2-(4-メタンスルホニルフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸 一塩酸塩の合成

実施例 2 7 の工程 3 で得た化合物 (0.65 g) を 0.4 N 水酸化ナトリウム

水溶液（25mL）に溶解して5℃で3N塩酸を用いてpH3～4に調整したのち、同温で30分攪拌した。沈殿を濾取して冷水で洗浄後、減圧下に乾燥して標記化合物（0.61g）を結晶として得た。

実施例36と同様にして以下の化合物を得た。

(実施例37)

4-[（4-ヒドロキシ-1-フェネチルピペリジン-4-イルメチル）メチルアミノ]安息香酸一塩酸塩

(実施例38)

4-[{1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル}メチルアミノ]安息香酸一塩酸塩の合成

実施例20の工程2で得られた化合物（17.8g）の無水テトラヒドロフラン（630mL）溶液に冰水冷下で90%カリウムトリメチルシラノラート（14.0g）を加えて、窒素雰囲気下同温で30分、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣に酢酸エチルを加えて攪拌し、不溶物を濾取した。得られた不溶物に対して同様の洗浄操作を2回繰り返してから乾燥した。この不溶物を水（500mL）に溶解後、6N塩酸でpH3に調整した。析出物を濾取して水で洗浄した後、減圧下で乾燥して標記化合物を（9.02g）を粉末として得た。得られた化合物の物性データは、実施例29の化合物のものと一致した。

実施例38と同様にして以下の化合物を合成した。

(実施例39)

4-[{1-[2-(3-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル}メチルアミノ]安息香酸一塩酸塩

(実施例40)

4-[{1-[2-(2-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル}メチルアミノ]安息香酸一塩酸塩

実施例 1 ないし 40 の化合物の物性データを表 3、各実施例化合物の中間体の物性データを表 4 に示した。表 4 中、実施例番号 1-1 とは実施例 1 の工程 1 を表す。

表3

実施例番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
1	KBr: 2227, 1510, 1454, 1228, 829	DMSO-d <sub>6</sub> : 7.74 (2H, d, J=8Hz), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 6.74 (2H, d, J=9Hz), 6.65 (2H, d; J=9Hz), 4.40 (1H, br. s), 3.61 (2H, s), 2.87- 2.79 (2H, m), 2.66-2.46 (4H, m), 2.40-2.29 (2H, m), 1.73-1.60 (2H, m), 1.54-1.43 (2H, m)	95.4- 99.8
2	KBr: 2233, 1608, 1510, 1252, 1045, 829	CDCl <sub>3</sub> : 7.58 (2H, d, J=8Hz), 7.32 (2H, d, J=8Hz), 7.30 (2H, d, J=9Hz), 6.90 (2H, d, J=9Hz), 4.63 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.94- 2.84 (2H, m), 2.81-2.72 (2H, m), 2.70-2.61 (2H, m), 2.50 (2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 2.13 (1H, br. s), 1.87-1.69 (4H, m)	148.7- 150.3
3	KBr: 2225, 1711, 1606, 1282, 1259, 1167,	CDCl <sub>3</sub> : 8.00 (2H, d, J=9Hz), 7.58 (2H, d, J=8Hz), 7.32 (2H, d, J=8Hz), 6.93 (2H, d, J=9Hz), 3.89 (3H, s), 3.88 (2H, s), 2.94- 2.85 (2H, m), 2.82-2.73 (2H, m), 2.70-2.62 (2H, m), 2.51 (2H, ddd, J=11, 10, 4Hz), 2.11 (1H, br. s), 1.88-1.72 (4H, m)	118.6- 120.6
5	KBr: 2229, 1664, 1606, 1419, 1261	DMSO-d <sub>6</sub> : 7.87-7.78 (3H, m), 7.73 (2H, d, J=8Hz), 7.44 (2H, d, J=8Hz), 7.17 (1H, br. s), 6.96 (2H, d, J=9Hz), 4.53 (1H, br. s), 3.79 (2H, s), 2.88-2.78 (2H, m), 2.69-2.31 (6H, m), 1.73-1.48 (4H, m)	192.1- 193.2
6	KBr: 2229, 1593, 1344, 1263, 1111	CDCl <sub>3</sub> *: 8.21 (2H, d, J=9Hz), 7.58 (2H, d, J=8Hz), 7.33 (2H, d, J=8Hz), 6.99 (2H, d, J=9Hz), 3.92 (2H, s), 2.94-2.84 (2H, m), 2.83-2.73 (2H, m), 2.71-2.61 (2H, m), 2.56-2.43 (2H, m), 1.96 (1H, br. s), 1.86-1.75 (4H, m)	134.7- 156.7

表3(続き)

実施例番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
7	KBr: 2227, 1608, 1510, 1234, 827	CD <sub>3</sub> OD: 7.73 (2H, d, J=8Hz), 7.52 (2H, d, J=8Hz), 6.80 (2H, d, J=9Hz), 6.71 (2H, d, J=9Hz), 3.81 (2H, s), 3.65–3.58 (2H, m), 3.48–3.34 (4H, m), 3.25–3.15 (2H, m), 2.12 (2H, ddd, J=14, 14, 4Hz), 2.00–1.90 (2H, m)	253.0– 255.6
8	KBr: 3359, 2229, 1608, 1514, 1248	CD <sub>3</sub> OD: 7.73 (2H, d, J=8Hz), 7.52 (2H, d, J=8Hz), 7.28 (2H, d, J=9Hz), 6.94 (2H, d, J=9Hz), 4.53 (2H, s), 3.89 (2H, s), 3.66– 3.55 (2H, m), 3.50–3.34 (4H, m), 3.26–3.14 (2H, m), 2.13 (2H, ddd, J=14, 14, 4Hz), 2.03–1.90 (2H, m)	189.2– 192.3
9	KBr: 3230, 2549, 2225, 1705, 1606, 1288, 1259	CD <sub>3</sub> OD: 7.98 (2H, d, J=9Hz), 7.73 (2H, d, J=8Hz), 7.52 (2H, d, J=8Hz), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 3.98 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.57–3.46 (2H, m), 3.43–3.32 (4H, m), 3.23–3.14 (2H, m), 2.18–2.04 (2H, m), 2.02– 1.93 (2H, m)	183.7– 189.7
10	KBr: 3330, 2227, 1676, 1606, 1408, 1263	CD <sub>3</sub> OD: 7.86 (2H, d, J=9Hz), 7.73 (2H, d, J=8Hz), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.04 (2H, d, J=9Hz), 3.98 (2H, s), 3.64–3.52 (2H, m), 3.48–3.34 (4H, m), 3.26–3.16 (2H, m), 2.23–2.07 (2H, m), 2.04– 1.93 (2H, m)	251.0– 254.9
11	KBr: 3338, 2227, 1593, 1510, 1342, 1269	CD <sub>3</sub> OD: 8.24 (2H, d, J=9Hz), 7.73 (2H, d, J=8Hz), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 4.04 (2H, s), 3.61–3.50 (2H, m), 3.46–3.33 (4H, m), 3.24–3.16 (2H, m), 2.18–1.95 (4H, m)	219.6– 221.3

表3(続き)

実施例 番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
12	KBr: 2935, 2227, 1707, 1606, 1257, 1165	CD <sub>3</sub> OD: 7.99 (2H, d, J=9Hz), 7.73 (2H, d, J=8Hz), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.04 (2H, d, J=9Hz), 3.99 (2H, s), 3.63-3.53 (2H, m), 3.50-3.36 (4H, m), 3.25-3.16 (2H, m), 2.21-2.07 (2H, m), 2.05- 1.95 (2H, m)	239.5- 242.2
13	KBr: 3309, 2229, 1604, 1543, 1363, 1246	DMSO-d <sub>6</sub> *: 7.88 (2H, d, J=9Hz), 7.74 (2H, d, J=8Hz), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 4.55 (1H, br. s), 3.82 (2H, s), 2.88- 2.80 (2H, m), 2.69-2.33 (6H, m), 1.73-1.50 (4H, m)	208.4 (dec.)
14	KBr: 3211, 2231, 1606, 1572, 1520, 1383, 787	CD <sub>3</sub> OD*: 7.81 (2H, d, J=9Hz), 7.66 (2H, d, J=8Hz), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 6.80 (2H, d, J=9Hz), 3.47 (2H, s), 3.13-2.70 (8H, m), 3.11 (3H, s), 1.95-1.80 (2H, m), 1.77-1.66 (2H, m)	220.0 (dec.)
15	KBr: 3400, 2229, 1556, 1379, 768	CD <sub>3</sub> OD: 7.68 (2H, d, J=8Hz), 7.49- 7.43 (3H, m), 7.30-7.26 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=8, 8Hz), 6.95- 6.89 (1H, m), 3.44 (2H, s), 3.37- 3.25 (2H, m), 3.20-3.00 (6H, m), 3.07 (3H, s), 2.02-1.77 (4H, m)	181.9- 189.1
16	KBr: 3400, 2227, 1591, 1502, 1308, 1113	CDCl <sub>3</sub> : 8.11 (2H, d, J=9Hz), 7.55 (2H, d, J=8Hz), 7.26 (2H, d, J=8Hz), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 3.75 (2H, s), 3.01 (3H, s), 2.83- 2.75 (2H, m), 2.56-2.43 (4H, m), 2.35-2.25 (2H, m), 2.12-2.02 (2H, m), 1.88-1.78 (2H, m)	98.3- 108.1

表3(続き)

実施例 番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
17	KBr: 3400, 2229, 1612, 1508, 1205, 827	CD <sub>3</sub> OD: 7.82(2H, d, J=9Hz), 7.69(2H, d, J=8Hz), 7.50(2H, d, J=8Hz), 6.96(2H, d, J=9Hz), 3.58– 3.46(2H, m), 3.53(2H, s), 3.45– 3.27(4H, m), 3.25–3.14(2H, m), 3.13(3H, s), 2.14–1.85(4H, m)	159.7– 171.8
19	KBr: 3400, 2227, 1606, 1458, 1375, 708	CD <sub>3</sub> OD*: 7.93(1H, d, J=8Hz), 7.70(2H, d, J=8Hz), 7.60–7.54(2H, m), 7.49(2H, d, J=8Hz), 7.36– 7.28(1H, m), 3.44–3.09(8H, m), 3.40(2H, s), 3.00(3H, s), 1.91– 1.79(4H, m)	106.5– 116.2
20	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.89(2H, d, J=9Hz), 7.58(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 6.82(2H, d, J=9Hz), 3.86(3H, s), 3.42(2H, s), 3.11(3H, s), 2.91–2.74(4H, m), 2.68– 2.59(2H, m), 2.45–2.33(2H, m), 1.83–1.63(4H, m), 1.50(1H, s)	—
21	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.84(2H, d, J=9Hz), 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 6.80(2H, d, J=9Hz), 3.40(2H, s), 3.09(3H, s), 2.91– 2.72(4H, m), 2.67–2.58(2H, m), 2.44–2.31(2H, m), 1.83–1.60(4H, m), 1.57(9H, s), 1.49(1H, s)	—
24	KBr: 3435, 2233, 1604, 1522, 1408, 1383	CD <sub>3</sub> OD: 7.80(2H, d, J=9Hz), 7.64(2H, d, J=8Hz), 7.42(2H, d, J=8Hz), 6.77(2H, d, J=9Hz), 3.40(2H, s), 3.08(3H, s), 2.94– 2.75(4H, m), 2.67–2.59(2H, m), 2.51–2.40(2H, m), 1.82–1.60(4H, m)	265.1 (dec.)

表3(続き)

実施例 番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
25	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.89(2H, d, J=9Hz), 7.53-7.35(4H, m), 6.83(2H, d, J=9Hz), 3.86(3H, s), 3.42(2H, s), 3.11(3H, s), 2.88-2.74(4H, m), 2.66-2.58(2H, m), 2.44-2.33(2H, m), 1.83-1.63(4H, m), 1.50(1H, br. s)	—
26	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.88(2H, d, J=9Hz), 7.64-7.58(1H, m), 7.56-7.47(1H, m), 7.33-7.25(2H, m), 6.82(2H, d, J=9Hz), 3.86(3H, s), 3.42(2H, s), 3.10(3H, s), 3.08-3.00(2H, m), 2.87-2.63(4H, m), 2.45(2H, ddd, J=12, 12, 3Hz), 1.85-1.50(4H, m)	—
27	—	CD <sub>3</sub> OD: 7.94(2H, d, J=9Hz), 7.85(2H, d, J=9Hz), 7.58(2H, d, J=9Hz), 6.86(2H, d, J=9Hz), 3.58-3.26(6H, m), 3.56(2H, s), 3.23-3.12(2H, m), 3.15(3H, s), 3.11(3H, s), 2.03-1.84(4H, m)	—
28	—	CD <sub>3</sub> OD: 7.85-7.77(2H, m), 7.34-7.17(5H, m), 6.84-6.76(2H, m), 3.55-2.82(8H, m), 3.48(2H, s), 3.11(3H, s), 1.95-1.70(4H, m)	—
29	KBr: 3151, 2225, 1660, 1601, 1385, 1194	CD <sub>3</sub> OD*: 7.85(2H, d, J=9Hz), 7.72(2H, d, J=8Hz), 7.50(2H, d, J=8Hz), 6.86(2H, d, J=9Hz), 3.59-3.26(6H, m), 3.56(2H, s), 3.22-3.10(2H, m), 3.15(3H, s), 2.08-1.82(4H, m)	146.1-148.9

表3(続き)

実施例番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
30	KBr: 3413, 3213, 2231, 1687, 1601, 1275, 760	CD <sub>3</sub> OD*: 7. 71(2H, d, J=8Hz), 7. 55- 7. 45(3H, m), 7. 36-7. 29(1H, m), 7. 27(1H, dd, J=8, 8Hz), 7. 12- 7. 03(1H, m), 3. 58-3. 24(6H, m), 3. 49(2H, s), 3. 23-3. 11(2H, m), 3. 10(3H, s), 2. 08-1. 84(4H, m)	125. 5- 129. 7
31	KBr: 3294, 2563, 2225, 1676, 1608, 1232	CD <sub>3</sub> OD: 8. 26(1H, dd, J=8, 1Hz), 7. 98(1H, d, J=8Hz), 7. 93-7. 85(1H, m), 7. 75-7. 62(3H, m), 7. 49(2H, d, J=8Hz), 3. 85(2H, s), 3. 56-3. 47(2H, m), 3. 35(3H, s), 3. 43-3. 13(6H, m), 2. 05-1. 92(2H, m), 1. 85-1. 75(2H, m)	195. 3- 200. 6
32	KBr: 3400, 2229, 1612, 1508, 1383, 1207, 827	CD <sub>3</sub> OD*: 7. 83(2H, d, J=9Hz), 7. 71(2H, d, J=8Hz), 7. 50(2H, d, J=8Hz), 7. 02(1H, d, J=9Hz), 3. 61- 3. 48(2H, m), 3. 57(2H, s), 3. 44- 3. 26(4H, m), 3. 23-3. 11(2H, m), 3. 17(3H, s), 2. 11-1. 85(4H, m)	非晶質
33	KBr: 3338, 2225, 1591, 1500, 1327, 1113	CD <sub>3</sub> OD: 8. 12(2H, d, J=9Hz), 7. 71(2H, d, J=8Hz), 7. 47(2H, d, J=8Hz), 7. 36(2H, d, J=9Hz), 3. 74(2H, s), 3. 57-3. 47(2H, m), 3. 40-3. 28(2H, m), 3. 18-3. 07(2H, m), 3. 13(3H, s), 2. 97-2. 84(2H, m), 2. 68-2. 58(2H, m), 2. 10-1. 95(2H, m)	169. 8- 173. 6
35	KBr: 3377, 2227, 1685, 1606, 1173	CD <sub>3</sub> OD*: 7. 78(2H, d, J=9Hz), 7. 72(2H, d, J=9Hz), 7. 50(2H, d, J=9Hz), 6. 69(2H, d, J=9Hz), 3. 58- 3. 10(10H, m), 2. 05-1. 85(4H, m)	247. 7- 253. 2

表3(続き)

実施例 番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
36	KBr: 3392, 2927, 1674, 1603, 1298, 1186, 1149	CD <sub>3</sub> OD: 7. 94 (2H, d, J=8Hz), 7. 85 (2H, d, J=9Hz), 7. 58 (2H, d, J=8Hz), 6. 86 (2H, d, J=9Hz), 3. 56 (2H, s), 3. 55-3. 26 (6H, m), 3. 23-3. 13 (2H, m), 3. 15 (3H, s), 3. 11 (3H, s), 2. 03-1. 84 (4H, m)	246. 5- 249. 6
37	KBr: 3386, 1603, 1523, 1383, 1277, 1190	CD <sub>3</sub> OD: 7. 84 (2H, d, J=9Hz), 7. 37- 7. 22 (5H, m), 6. 85 (2H, d, J=9Hz), 3. 54 (2H, s), 3. 52-3. 43 (2H, m), 3. 37-3. 21 (4H, m), 3. 14 (3H, s), 3. 11-3. 03 (2H, m), 2. 07-1. 93 (2H, m), 1. 91-1. 82 (2H, m)	242. 5- 245. 0
39	KBr: 3435, 2229, 1676, 1603, 1188	CD <sub>3</sub> OD*: 7. 85 (2H, d, J=9Hz), 7. 71 (1H, m), 7. 68-7. 61 (2H, m), 7. 54 (1H, dd, J=8, 8Hz), 6. 86 (2H, d, J=9Hz), 3. 60-3. 25 (6H, m), 3. 56 (2H, s), 3. 20-3. 08 (2H, m), 3. 15 (3H, s), 2. 07-1. 82 (4H, m)	166. 8- 176. 4
40	KBr: 2929, 2224, 1668, 1603, 1190	CD <sub>3</sub> OD*: 7. 85 (2H, d, J=9Hz), 7. 79- 7. 64 (2H, m), 7. 59-7. 44 (2H, m), 6. 87 (2H, d, J=9Hz), 3. 62-3. 51 (2H, m), 3. 57 (2H, s), 3. 49-3. 26 (6H, m), 3. 15 (3H, s), 2. 09-1. 85 (4H, m)	197. 2- 222. 4

表4

実施例 番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
1-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 9. 80 (1H, t, J=2Hz), 7. 67 (2H, d, J=8Hz), 7. 34 (2H, d, J=8Hz), 3. 82 (2H, d, J=2Hz)	—
1-2	—	CDCl <sub>3</sub> : 7. 60 (2H, d, J=8Hz), 7. 34 (2H, d, J=8Hz), 2. 90 (2H, dd, J=9, 6Hz), 2. 82 (4H, t, J=6Hz), 2. 74 (2H, dd, J=9, 6Hz), 2. 47 (4H, t, J=6Hz)	79. 0– 79. 6
1-3	—	CDCl <sub>3</sub> : 7. 58 (2H, d, J=8Hz), 7. 32 (2H, d, J=8Hz), 2. 88 (2H, dd, J=9, 6Hz), 2. 75–2. 57 (6H, m), 2. 68 (2H, s), 1. 89 (2H, ddd, J=13, 9, 4Hz), 1. 55 (2H, ddd, J=13, 5, 4Hz)	74. 2– 75. 1
2-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 9. 90 (1H, s), 7. 85 (2H, d, J=9Hz), 7. 58 (2H, d, J=8Hz), 7. 32 (2H, d, J=8Hz), 7. 03 (2H, d, J=9Hz), 3. 91 (2H, s), 2. 92–2. 46 (8H, m), 2. 01 (1H, br. s), 1. 94–1. 73 (4H, m)	—
4-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7. 37–7. 22 (5H, m), 3. 56 (2H, s), 2. 68–2. 50 (4H, m), 2. 65 (2H, s), 1. 84 (2H, ddd, J=13, 8, 4Hz), 1. 55 (2H, ddd, J=13, 5, 4Hz)	—

表4(続き)

実施例 番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
4-2	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.34–7.22 (5H, m), 3.53 (2H, s), 3.47 (2H, s), 2.64 (2H, ddd, J=12, 4, 4Hz), 2.36 (2H, ddd, J=12, 7, 7Hz), 1.63 (4H, dd, J=7, 4Hz)	86.6–88.2
4-3	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.59 (2H, d, J=9Hz), 7.36–7.23 (5H, m), 6.97 (2H, d, J=9Hz), 3.86 (2H, s), 3.56 (2H, s), 2.74–2.63 (2H, m), 2.50–2.37 (2H, m), 1.96 (1H, br. s), 1.85–1.71 (4H, m)	—
4-4	—	DMSO-d <sub>6</sub> : 7.87 (2H, d, J=9Hz), 7.35–7.21 (5H, m), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 4.55 (1H, br. s), 3.82 (2H, s), 3.48 (2H, s), 2.60–2.27 (4H, m), 1.74–1.63 (2H, m), 1.60–1.50 (2H, m)	131.1–132.3
4-5	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.99 (2H, d, J=9Hz), 7.35–7.24 (5H, m), 6.92 (2H, d, J=9Hz), 3.89 (3H, s), 3.86 (2H, s), 3.56 (2H, s), 2.73–2.66 (2H, m), 2.50–2.38 (2H, m), 1.82–1.71 (4H, m)	—
4-6	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.99 (2H, d, J=9Hz), 6.93 (2H, d, J=9Hz), 3.89 (3H, s), 3.86 (2H, s), 3.05 (2H, ddd, J=12, 10, 4Hz), 2.90 (2H, ddd, J=12, 4, 4Hz), 1.79–1.62 (4H, m)	—

表4(続き)

実施例 番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
5-1	—	DMSO-d <sub>6</sub> +CDCl <sub>3</sub> *: 7.85 (2H, d, J=9Hz), 7.75 (1H, br. s), 7.02-6.90 (3H, m), 4.56 (1H, br. s), 3.80 (2H, s), 3.04-2.90 (2H, m), 2.88-2.78 (2H, m), 1.77-1.55 (4H, m)	—
6-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 8.21 (2H, d, J=9Hz), 7.36- 7.22 (5H, m), 6.98 (2H, d, J=9Hz), 3.91 (2H, s), 3.56 (2H, s), 2.73- 2.67 (2H, m), 2.49-2.38 (2H, m), 1.97 (1H, br. s), 1.86-1.72 (4H, m)	—
6-2	—	CDCl <sub>3</sub> : 8.21 (2H, d, J=9Hz), 6.99 (2H, d, J=9Hz), 3.91 (2H, s), 3.05 (2H, ddd, J=12, 10, 4Hz), 2.92 (2H, ddd, J=12, 4, 4Hz), 1.83- 1.59 (4H, m)	—
15-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 8.76 (0.4H, d, J=11Hz), 8.43 (0.6H, d, J=2Hz), 8.06 (0.6H, dd, J=2, 1Hz), 7.95 (0.6H, ddd, J=8, 2, 1Hz), 7.90-7.77 (0.4H, m), 7.87 (0.4H, ddd, J=8, 1, 1Hz), 7.82 (0.6H, ddd, J=8, 1, 1Hz), 7.78 (0.4H, dd, J=2, 1Hz), 7.45 (0.4H, dd, J=8, 6Hz), 7.43 (0.6H, dd, J=8, 8Hz), 7.37 (0.6H, br. s), 7.32-7.25 (0.4H, m), 3.94 (1.2H, s), 3.93 (1.8H, s)	—

表4(続き)

実施例番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
15-2	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.46(1H, ddd, J=8, 1, 1Hz), 7.33(1H, dd, J=2, 1Hz), 7.27(1H, dd, J=8, 8Hz), 6.84(1H, ddd, J=8, 2, 1Hz), 2.89(3H, s)	—
17-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.44(2H, d, J=9Hz), 6.56(2H, d, J=9Hz), 4.26(1H, br. s), 2.88(3H, d, J=5Hz)	—
17-2	—	DMSO-d <sub>6</sub> *: 7.76(2H, d, J=9Hz), 6.67(2H, d, J=9Hz), 6.42-6.31(1H, m), 2.74(3H, d, J=5Hz)	—
20-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 8.84(0.4H, d, J=11Hz), 8.44(0.6H, d, J=1Hz), 8.05(0.8H, d, J=9Hz), 8.03(1.2H, d, J=9Hz), 7.98-7.88(0.4H, m), 7.64(1.2H, d, J=9Hz), 7.39(0.6H, br. s), 7.13(0.8H, d, J=9Hz), 3.92(1.2H, s), 3.91(1.8H, s)	—
21-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.83(2H, d, J=9Hz), 6.54(2H, d, J=9Hz), 4.12(1H, br. s), 2.88(3H, d, J=5Hz), 1.57(9H, s)	—

表4(続き)

実施例 番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
22-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 8.83(0.4H, d, J=11Hz), 8.43(0.6H, d, J=2Hz), 8.28- 8.16(0.4H, m), 7.99(0.8H, d, J=9Hz), 7.97(1.2H, d, J=9Hz), 7.61(1.2H, d, J=9Hz), 7.54(0.6H, br. s), 7.11(0.8H, d, J=9Hz), 1.60(3.6H, s), 1.59(5.4H, s)	—
22-2	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.81(2H, d, J=9Hz), 7.58(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 6.60(2H, d, J=9Hz), 4.43- 4.34(1H, m), 3.19(2H, d, J=6Hz), 2.92-2.55(6H, m), 2.50-2.35(2H, m), 1.78-1.66(4H, m), 1.56(9H, s), 1.52(1H, s)	—
23-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.86(2H, d, J=9Hz), 7.58(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 6.62(2H, d, J=9Hz), 4.45(1H, t, J=6Hz), 3.85(3H, s), 3.19(2H, d, J=6Hz), 2.92-2.83(2H, m), 2.78-2.60(4H, m), 2.49- 2.37(2H, m), 1.78-1.69(4H, m), 1.52(1H, s)	—
25-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 9.80(1H, t, J=2Hz), 7.64- 7.41(4H, m), 3.80(2H, d, J=2Hz)	—
25-2	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.87(2H, d, J=9Hz), 7.35- 7.22(5H, m), 6.81(2H, d, J=9Hz), 3.85(3H, s), 3.52(2H, s), 3.40(2H, s), 3.08(3H, s), 2.75-2.66(2H, m), 2.31(2H, ddd, J=12, 12, 3Hz), 1.82-1.57(4H, m), 1.54(1H, s)	—

表4(続き)

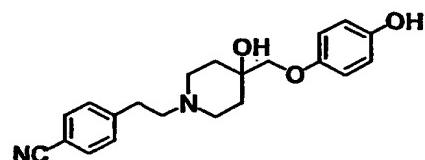
実施例番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
25-3	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.88(2H, d, J=9Hz), 6.82(2H, d, J=9Hz), 3.85(3H, s), 3.40(2H, s), 3.10(3H, s), 3.02– 2.83(4H, m), 1.70–1.57(4H, m)	—
26-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 9.84(1H, t, J=1Hz), 7.72(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.61(1H, ddd, J=8, 8, 1Hz), 7.43(1H, ddd, J=8, 8, 1Hz), 7.34(1H, dd, J=8, 1Hz), 4.02(2H, d, J=1Hz)	—
27-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.90(2H, d, J=8Hz), 7.89(2H, d, J=9Hz), 7.46(2H, d, J=8Hz), 6.81(2H, d, J=9Hz), 4.57– 4.48(1H, m), 3.86(3H, s), 3.82(2H, s), 3.77–3.67(1H, m), 3.51– 3.32(3H, m), 3.08(3H, s), 3.05(3H, s), 3.04–2.93(1H, m), 1.78– 1.55(3H, m), 1.52–1.36(1H, m)	—
27-2	KBr: 3489, 1687, 1610, 1298, 1188, 1149	CDCl <sub>3</sub> : 7.89(2H, d, J=9Hz), 7.86(2H, d, J=8Hz), 7.40(2H, d, J=8Hz), 6.82(2H, d, J=9Hz), 3.86(3H, s), 3.42(2H, s), 3.11(3H, s), 3.04(3H, s), 2.94–2.87(2H, m), 2.84–2.75(2H, m), 2.69–2.62(2H, m), 2.44–2.34(2H, m), 1.83– 1.63(4H, m)	149.4– 152.0
28-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.86(2H, d, J=9Hz), 7.34– 7.20(5H, m), 6.75(2H, d, J=9Hz), 4.56–4.47(1H, m), 3.85(3H, s), 3.77–3.64(1H, m), 3.73(2H, s), 3.40–3.24(3H, m), 3.03(3H, s), 2.94(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 1.70–1.46(3H, m), 1.27–1.13(1H, m)	—

表4(続き)

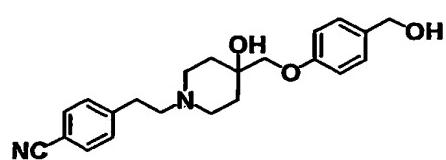
実施例 番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300MHz, *: 270MHz)	融点 (°C)
28-2	KBr: 3460, 2947, 1676, 1606, 1298, 1190	CDCl <sub>3</sub> : 7.93(2H, d, J=9Hz), 7.33– 7.26(2H, m), 7.23–7.17(3H, m), 6.82(2H, d, J=9Hz), 3.85(3H, s), 3.42(2H, s), 3.10(3H, s), 2.88– 2.77(4H, m), 2.68–2.59(2H, m), 2.37(2H, ddd, J=12, 12, 3Hz), 1.86–1.63(4H, m), 1.57(1H, s)	114.8– 115.9

上記実施例で得られた本発明化合物の構造式を以下の図表1～3に示した。構造式中に用いた置換基の略号でMeはメチル基、Etはエチル基、tBuはtert-ブチル基を表す。

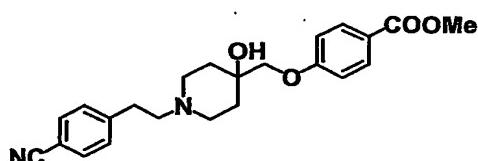
図表1



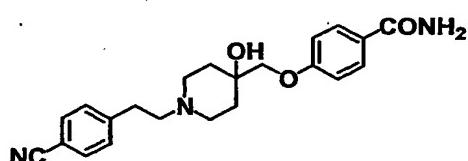
実施例1



実施例2



実施例3, 実施例4



実施例5



実施例6

実施例7 実施例番号1の化合物の塩酸塩

実施例8 実施例番号2の化合物の塩酸塩

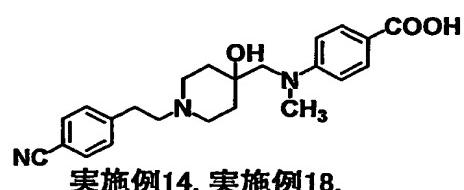
実施例9 実施例番号3の化合物の塩酸塩

実施例10 実施例番号5の化合物の塩酸塩

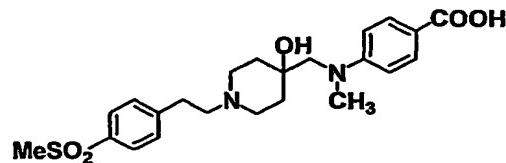
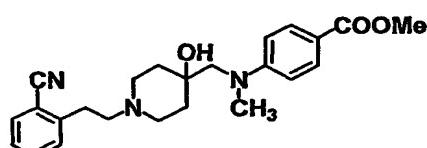
実施例11 実施例番号6の化合物の塩酸塩

実施例12 実施例番号13の化合物の塩酸塩

図表2



図表 3



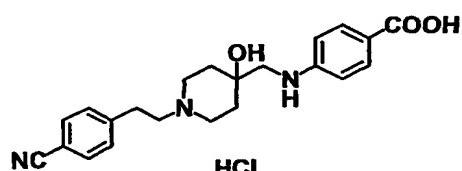
実施例 29 実施例番号 1 4 の化合物の一塩酸塩

実施例 30 実施例番号 1 5 の化合物の一塩酸塩

実施例 31 実施例番号 1 9 の化合物の一塩酸塩

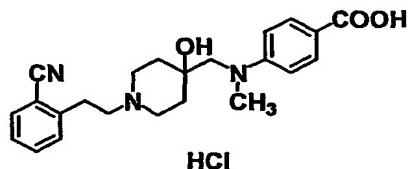
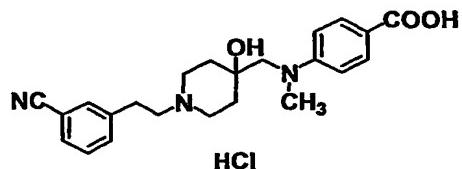
実施例 32 実施例番号 1 7 の化合物の一塩酸塩

実施例 33 実施例番号 1 6 の化合物の一塩酸塩



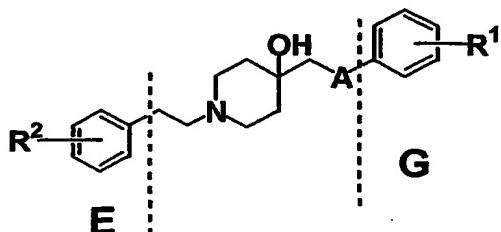
実施例 36 実施例番号 2 7 の化合物の一塩酸塩

実施例 37 実施例番号 2 8 の化合物の一塩酸塩



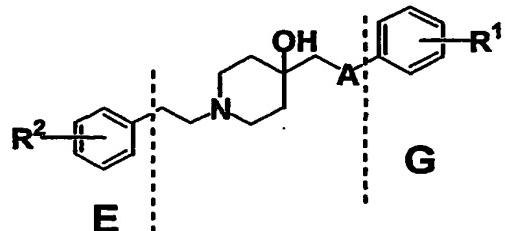
また、以下の図表 4～11 に示す化合物も前記実施例と同様にして合成される。

図表4



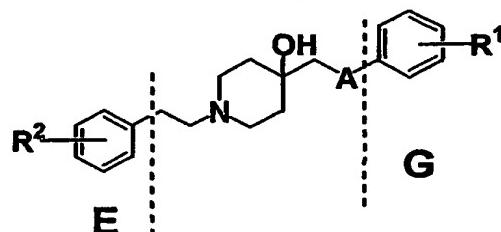
	E	A	G
実施例41	<chem>C#Cc1ccc(C)c(C#N)cc1</chem>	O	<chem>C#Cc1ccc(C(=O)OCC)cc1</chem>
実施例42	<chem>C#Cc1ccc(C)c(C#N)cc1</chem>	O	<chem>C#Cc1ccc(C(=O)N(C)C)cc1</chem>
実施例43	<chem>C#Cc1ccc(C)c(C#N)cc1</chem>	O	<chem>C#Cc1ccc(C(=O)N(C)C#N)cc1</chem>
実施例44	<chem>C#Cc1ccc(C)c(C#N)cc1</chem>	O	<chem>C#Cc1ccc(C(=N)Nc2ccccc2)cc1</chem>
実施例45	<chem>C#Cc1ccc(C)c(C#N)cc1</chem>	NMe	<chem>C#Cc1ccc(C(=O)OCC)cc1</chem>
実施例46	<chem>C#Cc1ccc(C)c(C#N)cc1</chem>	NMe	<chem>C#Cc1ccc(C(=O)N(C)C)cc1</chem>
実施例47	<chem>C#Cc1ccc(C)c(C#N)cc1</chem>	NMe	<chem>C#Cc1ccc(C(=O)N(C)C#N)cc1</chem>

图表5



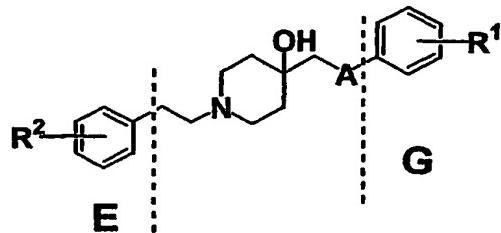
	E	A	G
实施例48		NH	
实施例49		NH	
实施例50		NH	
实施例51		NH	
实施例52		NH	
实施例53		NH	

図表6



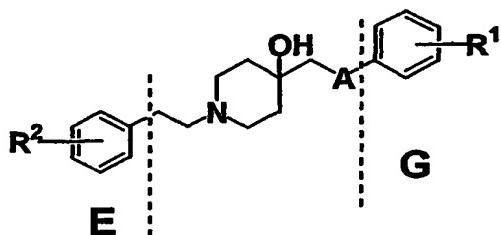
	E	A	G
実施例54	<chem>MeO2S-C6H4-CH3</chem>	O	<chem>-C6H4-NO2</chem>
実施例55	<chem>MeO2S-C6H4-CH3</chem>	O	<chem>-C6H4-COOMe</chem>
実施例56	<chem>MeO2S-C6H4-CH3</chem>	O	<chem>-C6H4-COOEt</chem>
実施例57	<chem>MeO2S-C6H4-CH3</chem>	O	<chem>-C6H4-CONH2</chem>
実施例58	<chem>MeO2S-C6H4-CH3</chem>	O	<chem>-C6H4-CONMe2</chem>
実施例59	<chem>MeO2S-C6H4-CH3</chem>	O	<chem>-C6H4-CONEt2</chem>
実施例60	<chem>MeO2S-C6H4-CH3</chem>	O	<chem>-C6H4-OH</chem>
実施例61	<chem>MeO2S-C6H4-CH3</chem>	O	<chem>-C6H4-COOH</chem>
実施例62	<chem>MeO2S-C6H4-CH3</chem>	O	<chem>-C6H4-CH2OH</chem>
実施例63	<chem>MeO2S-C6H4-CH3</chem>	O	<chem>-C6H4-C(=N)-N=N-</chem>

図表7



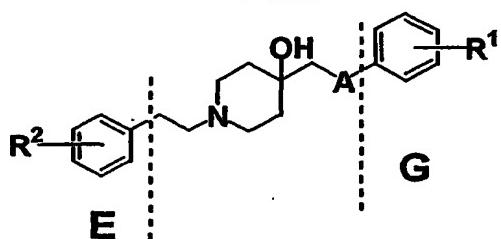
	E	A	G
実施例64	<chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C</chem>	NMe	<chem>Cc1ccc([N+](=O)[O-]cc1)cc1ccccc1</chem>
実施例65	<chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C</chem>	NMe	<chem>CC(=O)OCc1ccc(cc1)C</chem>
実施例66	<chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C</chem>	NMe	<chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)C</chem>
実施例67	<chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C</chem>	NMe	<chem>CC(=O)NMe2c1ccc(cc1)C</chem>
実施例68	<chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C</chem>	NMe	<chem>CC(=O)N(Et)c1ccc(cc1)C</chem>
実施例69	<chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C</chem>	NMe	<chem>CC1=NN=C(N=C1)Cc2ccc(cc2)C</chem>

图表8



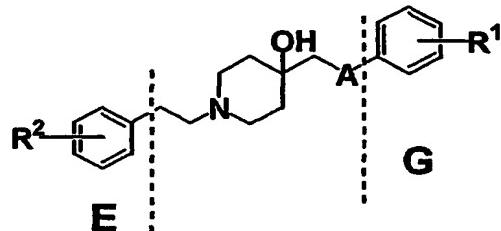
	E	A	G
実施例70	<chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)C)C=C1</chem>	NH	<chem>Cc1ccc([N+](=O)[O-]c2ccccc2)cc1</chem>
実施例71	<chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)C)C=C1</chem>	NH	<chem>Cc1ccc(C(=O)OC)ccc1</chem>
実施例72	<chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)C)C=C1</chem>	NH	<chem>Cc1ccc(C(=O)OC)ccc1</chem>
実施例73	<chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)C)C=C1</chem>	NH	<chem>Cc1ccc(C(=O)NC)ccc1</chem>
実施例74	<chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)C)C=C1</chem>	NH	<chem>Cc1ccc(C(=O)N(C)C)ccc1</chem>
実施例75	<chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)C)C=C1</chem>	NH	<chem>Cc1ccc(C(=O)N(CC)C)ccc1</chem>
実施例76	<chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)C)C=C1</chem>	NH	<chem>Cc1ccc(-c2nn[nH]n2)cc1</chem>

图表9



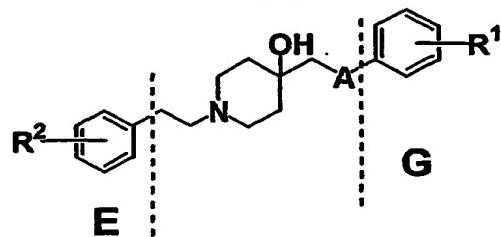
	E	A	G
实施例77		O	
实施例78		O	
实施例79		O	
实施例80		O	
实施例81		O	
实施例82		O	
实施例83		O	
实施例84		O	
实施例85		O	
实施例86		O	

図表10



	<b>E</b>	<b>A</b>	<b>G</b>
実施例87		NMe	
実施例88		NMe	
実施例89		NMe	
実施例90		NMe	
実施例91		NMe	
実施例92		NMe	

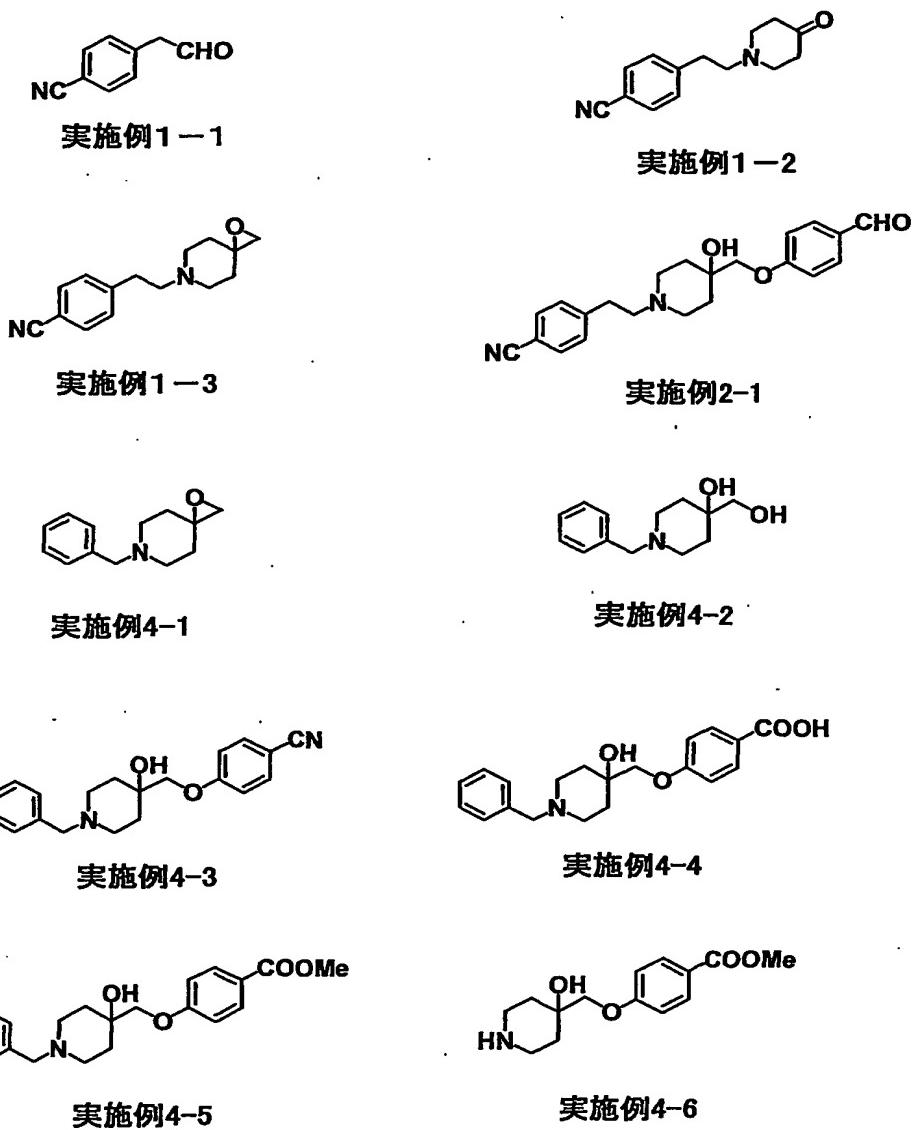
图表11



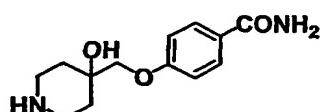
	<b>E</b>	<b>A</b>	<b>G</b>
实施例93		NH	
实施例94		NH	
实施例95		NH	
实施例96		NH	
实施例97		NH	
实施例98		NH	
实施例99		NH	

実施例1ないし実施例4の化合物の中間体の構造式を以下の図表1～4に示した。実施例1～1は、実施例1の工程1で得られる化合物である。構造式中に用いた置換基の略号でMeはCH<sub>3</sub>基を、tBuはtert-ブチル基を表す。

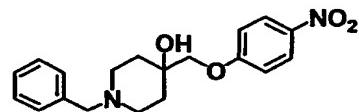
図表1 2



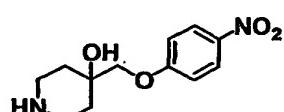
図表1 3



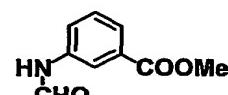
実施例5-1



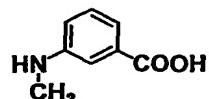
実施例6-1



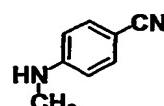
実施例6-2



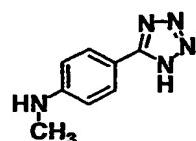
実施例15-1



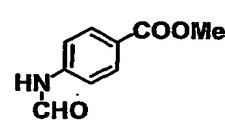
実施例15-2



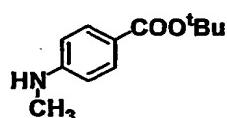
実施例17-1



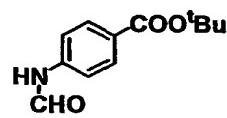
実施例17-2



実施例20-1



実施例21-1



実施例22-1

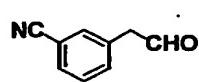


実施例22-2

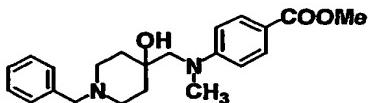


実施例23-1

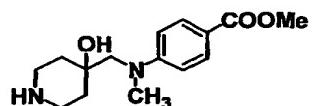
図表 1 4



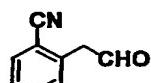
実施例25-1



実施例25-2



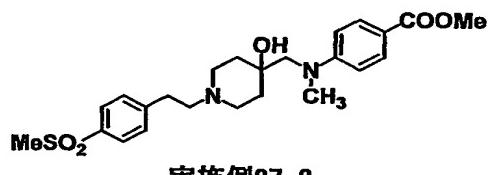
実施例25-3



実施例26-1



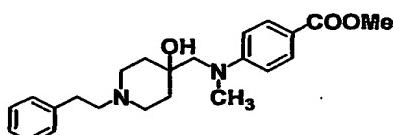
実施例27-1



実施例27-2



実施例28-1



実施例28-2

## (製剤例)

次に、本発明の化合物を含有する製剤例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

製剤例 1 錠剤

実施例 29 の化合物	100 g
乳糖	137 g
結晶セルロース	30 g
ヒドロキシプロピルセルロース	15 g
カルボキシメチルスターーチナトリウム	15 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g

上記成分を秤量した後、均一に混合する。この混合物を打錠して重量 150 mg の錠剤とする。

製剤例 2 フィルムコーティング

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	9 g
マクロゴール 6000	1 g
酸化チタン	2 g

上記成分を秤量した後、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール 6000 を水に溶解、酸化チタンを分散させる。この液を、製剤例 1 の錠剤 300 g にフィルムコーティングし、フィルムコート錠を得る。

製剤例 3 カプセル剤

実施例 12 の化合物	50 g
乳糖	435 g
ステアリン酸マグネシウム	15 g

上記成分を秤量した後、均一に混合する。混合物をカプセル封入器にて適当なハードカプセルに重量 300 mg づつ充填し、カプセル剤とする。

製剤例 4 カプセル剤

実施例 29 の化合物	100 g
乳糖	63 g
トウモロコシデンプン	25 g
ヒドロキシプロピルセルロース	10 g
タルク	2 g

上記成分を秤量した後、実施例 29 の化合物、乳糖、トウモロコシデンプンを均一に混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を加え、湿式造粒法により顆粒を製造する。この顆粒にタルクを均一に混合し、適当なハードカプセルに重量 200 mg ずつ充填し、カプセル剤とする。

#### 製剤例 5 散剤

実施例 35 の化合物	200 g
乳糖	790 g
ステアリン酸マグネシウム	10 g

上記成分をそれぞれ秤量した後、均一に混合し、20% 散剤とする。

#### 製剤例 6 顆粒剤、細粒剤

実施例 32 の化合物	100 g
乳糖	200 g
結晶セルロース	100 g
部分 $\alpha$ 化デンプン	50 g
ヒドロキシプロピルセルロース	50 g

上記成分を秤量した後、実施例 32 の化合物、乳糖、結晶セルロース、部分  $\alpha$  化デンプンを加えて均一に混合し、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) の水溶液を加え、湿式造粒法により顆粒又は細粒を製造する。この顆粒又は細粒を乾燥し、顆粒剤又は細粒剤とする。

#### 製剤例 7 注射剤

実施例 24 の化合物	2 g
-------------	-----

プロピレングリコール	200 g
注射用蒸留水	適量

上記成分を秤量した後、実施例24の化合物をプロピレングリコールに溶解する。注射用滅菌水を加えて全量を1,000mLとし、濾過滅菌後10mLアンプルに5mLづつ分注し、密封して注射剤とする。

#### 製剤例8 坐剤

実施例27の化合物	100 g
ポリエチレングリコール1500	180 g
ポリエチレングリコール4000	720 g

実施例15の化合物を乳鉢にて十分研磨して微細な粉末とした後、溶融法によって1gづつの坐剤とする。

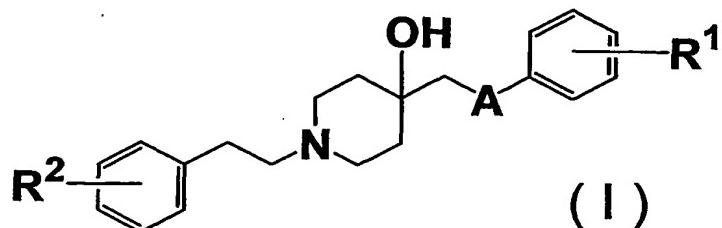
#### 産業上の利用可能性

本発明化合物は、以下の特定の疼痛疾患、中枢性のニューロパシー（例えば、脊髄の傷害により生じ得る）、末梢性のニューロパシー（例えば、反射性交感神経性ジストロフィー症（RSD））、急性期帯状疱疹および帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、三叉神経痛、術後痛、癌性疼痛、腰痛関連ニューロパシー、脊髄損傷後疼痛、視床痛、下肢痛、カウザルギー、反射性交感神経性萎縮症、慢性頭痛、歯痛、肩関節周囲炎、変形性関節症、関節炎、リウマチに伴なう疼痛などに使用できるが、それらに限定されない。また、これらの慢性疼痛疾患における時間経過に伴なう徵候の悪化を防止または阻害する目的にも使用できる。

また、本発明化合物は、疼痛疾患のみならず、痙攣、癲癇、痴呆（脳血管性、老人性）、脳梗塞急性期、脳出血、一過性脳虚血、くも膜下出血、頭部外傷、脳手術後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳血管障害、かゆみを伴う疾患、過敏性腸症候群などにも使用できる。

## 請求の範囲

## 1. 下記式 (I)



(式中、Aは、酸素原子または基： $-NR^3-$ （ $R^3$ は水素原子もしくは低級アルキル基を表す）を表し、 $R^1$ は、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシリル基、保護されていてもよい水酸基で置換された低級アルキル基またはテトラゾリル基を表し、 $R^2$ は、水素原子、シアノ基または低級アルキルスルホニル基を表す。但し、Aが基： $-NR^3-$ である時には、 $R^1$ は保護されていてもよい水酸基または保護されていてもよい水酸基で置換された低級アルキル基である場合を除く。）で表される化合物、またはその塩。

2.  $R^1$ が、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシリル基、またはテトラゾリル基であることを特徴とする、請求の範囲1に記載の化合物、またはその塩。

3.  $R^2$ が、シアノ基であることを特徴とする、請求の範囲1または2に記載の化合物、またはその塩。

4. 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-(4-ニトロフェノキシメチル)ピペリジン-4-オール；

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-(4-ヒドロキシフェノキ

シメチル) ピペリジン-4-オール;

4-(4-カルバモイルフェノキシメチル)-1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール;

4-{1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメトキシ}安息香酸メチル;

4-{1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメトキシ}安息香酸;

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-(4-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)ピペリジン-4-オール;

4-( {1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸メチル;

4-( {1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸;

4-( {1-[2-(3-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸;

4-( {1-[2-(2-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸;

3-( {1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸;

2-( {1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸;

4-[2-(4-ヒドロキシ-4-{[メチル(4-ニトロフェニル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-イル)エチル]ベンゾニトリル;

4-{2-[4-ヒドロキシ-4-( {メチル[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]アミノ} メチル)ピペリジン-1-イル]エチル}ベンゾニトリル;

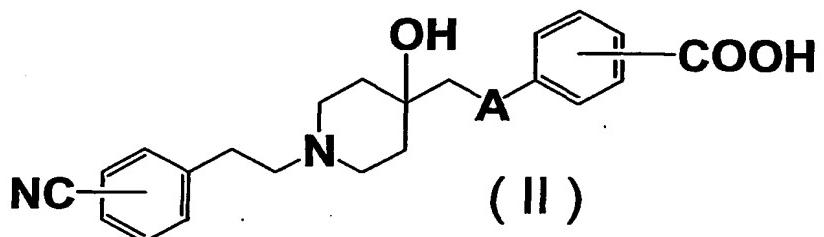
4-( {1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル} アミノ) 安息香酸;

4- ( {4-ヒドロキシ-1-[2-(4-メタンスルホニルフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル} メチルアミノ) 安息香酸；及び

4- [ (4-ヒドロキシ-1-フェネチルピペリジン-4-イルメチル) メチルアミノ] 安息香酸

から選ばれる化合物、またはその塩。

5. 下記式 (II)



(式中、酸素原子または基： $-NR^3-$  ( $R^3$ は水素原子もしくは低級アルキル基を表す) で表される化合物、またはその塩。

6. 請求の範囲 1～5 に記載の化合物、または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

7. 請求の範囲 1～5 に記載の化合物、または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする鎮痛剤。

8. 請求の範囲 1～5 に記載の化合物、または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする抗アロディニア剤。

9. 哺乳動物に対して経口投与が可能な請求の範囲 7 または 8 のいずれかに記載の鎮痛剤もしくは抗アロディニア剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04815

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/48, 401/12, A61K31/445, 31/454, A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/48, 401/12, A61K31/445, 31/454, A61P29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/30900 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 April, 2002 (18.04.02), Step 1 on example 6 (Family: none)	1-9
X	WO 00/61558 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 October, 2000 (19.10.00), Full text & EP 1182193 A1 & US 2002/49229 A1	1-9
A	S. BOYCE, et al., Selective NMDA NR2B antagonists induce antinociception without motor dysfunction: correlation with restricted localisation of NR2B subunit in dorsal horn, Neuropharmacology, 1999, Vol.38, pages 611 to 623	1-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
05 August, 2002 (05.08.02)Date of mailing of the international search report  
20 August, 2002 (20.08.02)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04815

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BRUNO S. HUEGI, et al., Synthesis and Pharmacological Studies of 4, 4-Disubstituted Piperidines: A New Class of Compounds with Potent Analgesic Properties, J.Med.Chem., 1983, Vol.26, No.1, pages 42 to 50	1-9

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D211/48, 401/12, A61K31/445, 31/454, A61P29/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D211/48, 401/12, A61K31/445, 31/454, A61P29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 02/30900 A1 (持田製薬株式会社) 2002.04.18 実施例6の(工程1)を参照。 (ファミリーなし)	1-9
X	WO 00/61558 A1 (持田製薬株式会社) 2000.10.19 全文参照 & EP 1182193 A1 & US 2002/49229 A1	1-9

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  05.08.02	国際調査報告の発送日  20.08.02
国際調査機関の名称及びあて先  日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 中木 亜希 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C(続き) . 関連すると認められる文献	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	・関連する 請求の範囲の番号
A	S.BOYCE, et al., Selective NMDA NR2B antagonists induce anti nociception without motor dysfunction: correlation with restricted localisation of NR2B subunit in dorsal horn, NEUROPHARMACOLOGY, 1999, Vol. 38, p. 611-623	1-9
A	BRUNO S. HUEGI, et al., Synthesis and Pharmacological Studies of 4, 4-Disubstituted Piperidines: A New Class of Compounds with Potent Analgesic Properties, J. Med. Chem., 1983, Vol. 26, No. 1, p. 42-50	1-9